

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Hamelmann

ENZYMAUSSTATTUNG UND MORPHOLOGISCHES BILD
DER CIRRHOTISCHEN RATTENLEBER NACH
PFORTADERLIGATUR UND
SUBCUTANTRANSPOSITION DER MILZ

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

HANS KONRAD BÜRKLEIN

aus Bad Homburg v. d. H.

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Hamelmann

ENZYMAUSSTATTUNG UND MORPHOLOGISCHES BILD
DER CIRRHOTISCHEN RATTENLEBER NACH
PFORTADERLIGATUR UND
SUBCUTANTRANSPOSITION DER MILZ

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

HANS KONRAD BÜRKLEIN

aus Bad Homburg v.d.H.

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen von dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps - Universität in Marburg/Lahn
am 11.3.1977

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan : Prof.Dr. med. F.Neurath

Referent : Dr.med. O.Zelder, PD

Correferent : Prof.Dr.med.dent. H.Schnell

Meinen lieben Eltern

gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1.0 Historischer Überblick und derzeitiger Kenntnis- stand der experimentellen portalen Ligatur	1
1.1 Akute Pfortaderligatur	1
1.2 Chronische (protrahierte) Pfortaderligatur	5
1.3 Pfortaderligatur nach Transposition der Milz bzw. UV-Bestrahlung der freigelegten Milz	6
1.4 Experimentelle Erzeugung einer Lebercirrhose	9
1.5 Einführung in die Fragestellung	10
 2.0 <u>Eigene Untersuchungen</u>	 11
2.1 Materialien	11
2.2 Methodik	12
2.3 Operationstechnik	13
2.4 Medikamente	15
2.5 Aufarbeitung des Lebergewebes für histologische Untersuchungen	15
2.6 Aufarbeitung des Lebergewebes für biochemische Untersuchungen	16
2.6.1 Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels	16
2.6.2 Aktivitätsmessung der GPox	16
2.6.3 Aktivitätsmessung der Arginase	17
2.6.4 Messung des löslichen Proteins und Gesamt- proteins	17
2.6.5 Messung der mikrosomalen Proteinfraction	17
2.6.6 Aktivitätsmessungen der NADPH - und NADH - abhängigen Cytochrom - C - Reduktasen	18
2.7. Biochemische Untersuchungen	18
2.7.1 Aus dem Bereich der Glykolyse	18
2.7.2 Aus dem Bereich der Glukoneogenese	21
2.7.3 Aus dem Pentosephosphat-Zyklus	21
2.7.4 Aus dem Bereich des Citratzyklus	22
2.7.5 Aus dem Bereich des Aminosäure-Stoffwechsels	23
2.7.6 Aus dem Bereich des alpha-Glycerophosphat- zyklus	24
2.7.7 Aus dem Bereich des Alkoholabbaus	25

2.7.8	Aus dem Bereich des Harnstoffzyklus	25
2.7.9	Bestimmung des löslichen Proteins und des Gesamtproteins	27
2.8.0	Bestimmung der mikrosomalen Proteinfraktion	28
2.8.1	Aus dem Bereich des Arzneimittelstoffwechsels	28
2.9.0	Enzymeinheiten	29
2.9.1	Statistik	29
3.0	<u>Ergebnisse</u>	30
3.1	Überlebensrate	30
3.2	Körpergewicht	30
3.3	Lebergewicht	30
3.4	Proteingehalt der Leber	33
3.5	Histologie	33
3.6	Enzymaktivitäten	34
4.0	<u>Diskussion</u>	42
4.1	Wahl des Tiermaterials	42
4.2	Effekt einer SCT	42
4.3	Effekt einer PL nach SCT	42
4.4	Überlebensrate	44
4.5	Körpergewicht	46
4.6	Lebergewicht	47
4.7	Proteingehalt der cirrhotischen Rattenleber	48
4.8	Histologie	50
4.9	Änderung der Enzymausstattung der Leber durch Entwicklung einer TAA - Cirrhose	50
4.9.1	Einfluß auf die Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels	50
4.9.2	Einfluß einer SCT und PL zusätzlich zur TAA - Cirrhose auf die Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels	51

4.9.3	Einfluß einer TAA - Cirrhose auf mikrosomale Enzyme	55
4.9.4	Einfluß einer SCT und PL auf mikrosomale Enzyme zusätzlich zur TAA - Cirrhose	56
4.9.5	Einfluß einer SCT und PL auf die Arginase zusätzlich zur TAA - Cirrhose	57
4.9.6	Einfluß einer SCT und PL auf die Alkoholdehydrogenase zusätzlich zur TAA - Cirrhose	58
	Schematische Darstellung	58 a
5.0	<u>Zusammenfassung</u>	59
6.0.	<u>Literaturverzeichnis</u>	63
	Im Text verwendete Abkürzungen	81
	Lebenslauf	83

1.0 Historischer Überblick und derzeitiger Kenntnisstand der experimentellen portalen Ligatur

1.1 Akute Pfortaderligatur

Mit der Einführung experimenteller Methoden in die Medizin, wuchs das Interesse, die am Menschen beobachteten Krankheiten und deren Verläufe, im Tierexperiment genauer zu untersuchen und wissenschaftlich fundierte Aussagen machen zu können. In der Pfortaderchirurgie wurden experimentelle Untersuchungen weit vor der klinischen Anwendung durchgeführt. Die Frage der plötzlichen Unterbrechung des Pfortaderflusses und deren deletäre Folge standen im Mittelpunkt.

ORE (1856) war es, der erstmals während der Erforschung der Gallenbildung und -zusammensetzung vom Tod dreier Hunde berichtete, die innerhalb einer Stunde nach akuter Pfortaderligatur ad exitum kamen.

CLAUDE BERNARD (1859) und SCHIFF (1861) kamen unabhängig von ORE zu dem selben Ergebnis. Anfänglich glaubte BERNARD, daß die Todesfälle nicht einzig allein durch den Blutandrang im Darm sondern durch etwas anderes verursacht worden seien, kam jedoch später zu folgender Ansicht:

Das gestaute Blut sammelt sich in den Intestinalgefäßen. Das Gehirn und andere Organe werden nur unzureichend mit Blut versorgt und die Tiere sterben an den Folgen einer Anämie. SCHIFF berief sich auf die durch die Unterbindung der Pfortader unterbleibende Gallensekretion und machte eine giftige Substanz im

Pfortaderblut, die normalerweise von der Leber abgebaut wird, für den Tod verantwortlich. Diese beiden divergierenden Meinungen (Theorien), die eine, die die fehlende Blutmenge für den Tod der Tiere verantwortlich macht, die andere, daß irgendeine toxische Substanz produziert, d.h. nicht abgebaut wird, haben sich bis in die Gegenwart gehalten.

SCHIFF'S Theorie schien Unterstützung von TAPPEINER zu erhalten, der bei Kaninchen beobachtete, daß nach Pfortaderligatur 16,2 % des Blutes im Darm versacken.

von LAUTENBACH (1877) glaubte, daß die Anämie keine Schuld an der Todesursache habe, zumal er zeigte:

1. der arterielle Blutdruck steigt unverzüglich nach Pfortaderligatur an,
2. die Tiere zeigen niemals Zuckungen bzw. Krämpfe vor ihrem Tod,
3. die Unterbindung der Lebervenen, die eine analoge Stauung im Leberbett und Pfortaderkreislauf mit sich bringt, zeigt nicht die gleichen Symptome. Er war der Meinung, daß ein unbekanntes Gift Schuld am Tode der Tiere sei. Um diese These zu beweisen, entnahm er 3 ml des gestauten Pfortaderblutes von Hunden und injizierte es Fröschen. Ausnahmslos alle Frösche starben innerhalb der folgenden 3 Stunden und zwar in ähnlicher Weise wie es die pfortaderligierten Hunde taten.

Diese Arbeit wurde bald darauf von MOSSELMAN und LIENAU (1885) widerlegt, die ebenfalls Experimente

mit pfortaderligierten Hunden durchführten und zu folgenden Resultaten gelangten:

1. gestautes Pfortaderblut der Hunde wurde Fröschen injiziert, und zwar ohne sichtbares Ergebnis,
2. sie transfundierten den Hunden Blut und konnten sie dadurch länger am Leben erhalten,
3. garantierten das Überleben trotz Belassen der Ligatur,
4. und zeigten, daß die vollständige Unterbindung der Lebervenen nur technisch äußerst schwer zu bewältigen war. Demgemäß, so behaupteten sie, sei am Tode der Hunde nur die Abnahme der zirkulierenden Blutmenge und ihr nur unzureichender Sauerstoff- und zu hoher Kohlendioxidgehalt Schuld.

Ihre Arbeit fand Unterstützung von CASTAIGNE und BENDER (1899), sowie auch NETTER (1884), die zeigten, daß die Tiere bei ausreichenden Bluttransfusionen trotz bestehender Pfortaderligatur am Leben erhalten werden konnten. Auch sie vermuteten eine toxische Substanz als Ursache für den Tod der Tiere.

CLAUDE BERNARD unterband die Pfortader einer Taube, die die Ligatur überlebte, jedoch am nächsten Tag aus unbekannter Ursache verstarb.

BOLOGNESI wiederholte diese Arbeit mit Truthähnen, die die Eingriffe alle überlebten; dies liegt darin begründet, daß Vögel ein großes Blutkommunikationsnetz zwischen Beckenvenen, Pfortader und dem Jakobson'schen Venensystem aufweisen und das Blut aus den Intestinalorganen entweder in die Vena cava oder Vena

portae und von hier aus zur Leber fließen kann.

1932 verglichen ELMAN und COLE die Gewichte von Magen, Darm, Milz und Pankreas pfortaderligierter Hunde mit denen normaler Hunde und stellten fest, daß die Gewichtszunahme der Intestinalorgane pfortaderligierter Hunde offenbar auf die vermehrte Blutzufuhr zurückzuführen war.

1933 berichteten MC MICHAEL und SMIRK, die mit Ratten arbeiteten, von einer Gewichtszunahme des Intestins von 5,5 % auf 11,5 % bzw. 12,5 % des Körpergewichtes nach vollständiger Ligatur der Vena portae. Beide Ratten starben nach wenigen Stunden.

1935 beschrieben BOYCE, LAMPERT und MC PETRIDGE, die die Versuche von ELMAN und COLE an Hunden wiederholt hatten, eine Gewichtszunahme des Darmes nach Pfortaderligatur um 3,05 %. Jenseits von 5,8 % starben die Tiere infolge eines hypovolämischen Schocks.

1950 überprüften MALLET-GUY, DEVIC und GANGOLPHE ELMAN und COLE'S Experimente. Sie verglichen die zirkulierende Blutmenge vor und nach Pfortaderligatur und kamen zu dem Ergebnis, daß der Gewichtsunterschied entweder 4,9 % des Körpergewichtes oder 49,3 % des Blutvolumens betrug. Bei allen vorangegangenen Experimenten dienten Hunde, Kaninchen und Ratten etc. als Versuchstiere. Bei allen trat unverzüglich nach akuter Pfortaderligatur der Tod ein.

1955 ergaben Untersuchungen von DRAPANAS et al., daß nach Devaskularisierung der Leber über einen Zeitraum von 90 min. sämtliche Hunde ad exitum kamen.

Die 1956 von JOHNSTONE vorgenommene akute Pfortaderligatur, führte bei 14 Hunden $79,7 \pm 18,9$ min. später zum Tode. Er gelangte zu dem Resultat, daß der Tod nach akuter Pfortaderligatur nicht allein Folge einer Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens ist, hielt jedoch diesen Faktor für entscheidend. ACKERMANN et al. berichteten über eine hohe Mortalität nach portaler und arterieller Blutunterbrechung der Leber.

1.2. Chronische (protrahierte) Pfortaderligatur

ORE beschrieb in seiner Arbeit, daß Hunde nach einer chronischen Pfortaderligatur nicht ad exitum kamen. Die Untersuchung der Hunde ergab, daß sich zwischen Vena cava inferior und Vena mesenterica superior Anastomosen entwickelt hatten. SOLOWIEFF (1874) zeigte erstmals, daß Hunde die Unterbindung der Vena portae überlebten, sobald die einzelnen Pfortaderäste zu verschiedenen Zeiten unterbunden wurden. NEUHOF wiederholte und bestätigte SOLOWIEFF'S Experimente. Er postulierte die Entwicklung eines hepato-petalen Kollateralkreislaufes. Er war der erste, der die Pfortaderligatur als chirurgische Maßnahme zur Verhinderung der Ausbreitung einer Pylephlebitis betrachtete, die Operation jedoch nicht ausführte. LIEHR et al. erzeugten durch Anlegen eines Ameroid-

Ringes (Quellstoff-Ring, bestehend aus einer Kunststoff-Kasein-Mischung, der unter Flüssigkeitsaufnahme an Volumen zunimmt) um den Pfortaderstamm einen protrahierten prähepatischen Block, der nach sechs Tagen post operationem zu einem totalen Verschuß der Pfortader führte, so daß die Blutzufuhr der Leber ausschließlich über die Arteria hepatica gewährleistet war. Aufgrund des durchgeführten Splenogramms ließ sich beweisen, daß das gesamte Blut aus dem Splanchnikusgebiet über anatomisch präformierte Kollateralen, die durch den protrahierten Gefäßverschuß erweitert wurden, zu einem geringeren Teil zur Vena cava superior und zu einem größeren Teil zur Vena cava inferior abgeleitet wurde. Gleichzeitig erhöhte sich der Milzpulpainnendruck um 100 % .

1.3. Pfortaderligatur nach Transposition der Milz bzw. UV-Bestrahlung der freigelegten Milz

Vor der Shuntchirurgie und jetzt weitgehend von historischem Interesse sind die Experimente von TALMA und MORRISON, die versuchten, durch Omentopexie und Kollateralisierung mit Ausbildung portocavaler Anastomosen diese zur Behandlung portaler Hypertensionen bei Patienten auszunutzen. Derartige Versuche wurden jedoch bis zum Jahre 1933 nicht wiederholt. Jetzt war es HOLLMANN, der erstmals eine Milztransposition unter die laterale Bauchdecke

unter dem gleichen Aspekt wie vorher TALMA und MORRISON durchführte.

Schließlich wiesen auch BOLLMANN und GRIFFEN et al. auf die Bedeutung bereits anatomisch vorhandener portaler Kollateralen hin, von deren Vorhandensein eine positive palliative chirurgische Behandlung abhängig sei.

Entsprechend den Beobachtungen von LIEHR et al. ist die von BENGMARK et al. vorgenommene Subcutantransposition der Milz unter die laterale Bauchwand der Ratte zu deuten, die zu einer ausgeprägten Kol-lateralisierung zur Vena cava superior und Vena cava inferior führte. Am günstigsten konnte bei diesem Modell am 21. Tag die Pfortader ligiert werden. Ebenso konnten v.d.HEYDE et al., LENS et al. und VOSMIK et al. bei Ratten und anderen Spezies die akute Pfortaderligatur nach Subcutantransposition der Milz durchführen, ohne daß die Tiere ad exitum kamen.

Diese Ergebnisse stehen in sehr enger Beziehung zu den von TURUNEN und NYLANDER (1955) gewonnenen klinischen Erfahrungen. Sie beobachteten bei einem Patienten mit traumatisch verlagelter Milz die Ausbildung zahlreicher venöser Kollateralen. Diese rein zufällig gemachte Beobachtung veranlasste mehrere Chirurgen (TURUNEN, NYLANDER, BOURGEON et al.(1962), HOFFMANN, FRIEDLANDER (1960), FOSTER, STONEY, SCOTT (1961) und GRUENAGEL) dazu, dieser Feststellung auch experimentell nachzugehen. Alle Autoren kamen zu dem einheitlichen Ergebnis, daß die Intrathorakale Milz-

transposition eine klinisch sehr wertvolle und brauchbare Methode zur Ableitung des Blutes aus dem gestauten portalen System darstellt.

Eine Anastomose der Venen des Milzparenchyms mit den Pulmonalvenen zu erreichen, war Gegenstand vieler Untersuchungen. So haben WALKER et al. (1959) bei Hunden die Transplantation eines großen Teiles der Milz nach deren Dekapsulierung in das eröffnete Lungenparenchym vorgenommen. Es entwickelten sich umfangreiche Anastomosen des Venensystems zwischen Milz und Lunge.

REMILLARD et al. griffen diese Ergebnisse auf und unterbanden zunächst stufenweise, später vollständig die Vena portae nach Transplantation der Milz in das Lungenparenchym. Sie stellten fest, daß es sehr rasch nach Entwicklung einer portalen Hypertension zum Abfluß des gestauten Blutes in die Pulmonalvenen kam und bei gut ausgeprägter Anastomosierung auch nach einer akuten Ligatur der Pfortader die Tiere nicht ad exitum kamen.

Von großem Interesse sind die von GRUENAGEL et al. (1964) durchgeführten Untersuchungen, in denen sie aufzeigen konnten, daß es nach intensiver UV-Be-strahlung der freigelegten Milz bei der Ratte zu Verwachsungen zwischen Milz und Peritoneum kam, in denen sich Gefäßverbindungen von Milz und lateraler Bauchwand ausbildeten.

1.4. Experimentelle Erzeugung einer Lebercirrhose

Weitläufig bekannt ist die experimentelle Erzeugung einer Lebercirrhose mit verschiedenen toxischen Substanzen.

DANIEL et al. (1952) haben, entsprechend dem Modell von CAMERON und KARUMARATNE (1936), bei Ratten eine Lebercirrhose erzeugt, in dem sie den Ratten über einen Zeitraum bis zu 10 Monaten ein- bis zweimal wöchentlich Tetrachlorkohlenstoff (CCl_4) applizierten.

BONO et al. riefen ebenfalls durch CCl_4 -Applikation eine Lebercirrhose bei Ratten hervor, während KREUZER et al. (1972) Dimethylnitrosamin (DMNA) verwandten. KRÖNER et al. verwandten bei ihren Untersuchungen ebenfalls CCl_4 zur Schädigung der Leberzellen, um den Einfluß unterschiedlicher Leberschädigungen auf die Freisetzung von Serumenzymen und Elektrolytverschiebungen zu klären.

1962 führten THOENES et al. elektronen- und lichtmikroskopische Untersuchungen am Cytoplasma der Leberzellen nach akuter und chronischer Thioacetamid (TAA)-Vergiftung durch.

Stützend auf das Modell von THOENES et al. untersuchte HOLZ-SLOMCZYK Änderungen von Enzymaktivitäten in der Rattenleber bei akuter und chronischer TAA-Intoxikation. Histologisch handelte es sich in den beiden letzten Fällen um eine gemischt klein- bis grobknotige Lebercirrhose.

Dieses Cirrhose-Modell schien für weiterführende

Untersuchungen zur Abklärung verschiedener Fragen geeignet, obwohl es nicht ohne Einschränkungen mit denen in der Humanpathologie vergleichbar ist. Es scheint jedoch durchaus geeignet für experimentelle Untersuchungen mit gewisser klinischer Bedeutung.

1.5. Einführung in die Fragestellung

Wie in der Literatur ausführlich beschrieben, ließ sich eine Lebercirrhose bei der Ratte mit TAA erzeugen. Es mußte jedoch festgestellt werden, daß Ratten mit einer experimentellen Lebercirrhose einen End-zu-Seit-Shunt nicht überlebten. Nach Seit-zu-Seit-Shunt betrug die Letalität dagegen nur noch 37 % (MIDDELER). Aufgrund von Voruntersuchungen von DORN et al. über die Enzymausstattung der Leber normaler Ratten nach Subcutantransposition der Milz und Pfortaderligatur bei 100 % Überlebensrate, schien es lohnend, gleichartige Untersuchungen bei einer Lebercirrhose vorzunehmen. Demnach handelte es sich um ein geeignetes Modell, an dem ohne Nebenwirkungen Untersuchungen an der nur arteriell versorgten Rattenleber vorgenommen werden konnten. Bei Normaltieren ist dieser Eingriff im Gegensatz zu den portocavalen Shunts, insbesondere dem End-zu-Seit-Shunt für die Tiere nicht sehr belastend und ohne beeinflussende Nebeneffekte auf die Ergebnisse. In der einschlägigen Literatur lassen sich keine Hinweise auf Untersuchungen finden, die sich mit der portalen Ligatur bei cirrhotischen Tieren nach vorausgegangener Trans-

position der Milz befaßt haben. Zur Klärung der Frage, ob ein Umgehungskreislauf durch Subcutantransposition der Milz und die dadurch erzielte Kollateralenbildung die Enzymausstattung der cirrhotischen Leber beeinflußt, wurde für die vorliegende Arbeit eine Lebercirrhose bei Ratten durch chronische TAA-Intoxikation hervorgerufen.

2.0. Eigene Untersuchungen

2.1. Materialien

Als Versuchstiere wurden ausschließlich männliche Ratten vom Stamm SIV 50 (Fa. Ivanovas, Kisslegg/ Allgäu) verwandt, die zu Versuchsbeginn ein durchschnittliches Körpergewicht von 230 g hatten. Im vorliegenden Modell, anlehnend an das von THOENES et al. und HOLZ-SŁOMCZYK, erhielten die Tiere präoperativ über einen Zeitraum von mindestens vier Monaten eine 3 % ige Thioacetamidlösung (TAA) als Trinkwasser ad libitum. Präoperativ wurden die Ratten zu mehreren in einem Käfig gehalten und erhielten neben TAA Trockenfutter ad libitum.

Postoperativ wurden sämtliche Tiere, unter den Bedingungen der Paarfütterung, im Einzelkäfig gehalten; alle schein- und nichtoperierten Tiere erhielten täglich entsprechend dem Verbrauch der operierten Tiere am Vortag, abgemessene Mengen an Trockenfutter und TAA. 48 Stunden vor Durchführung der portalen Ligatur

bei den Ratten mit subcutantransponierter Milz, wurde TAA abgesetzt, um eine akute Intoxikation auszu-schließen. Sämtlichen Ratten wurde von diesem Zeit-punkt an, weiterhin unter dem Aspekt der Paarfütter-ung, zusätzlich zum Standardtrockenfutter eine hyper-calorische Lösung (entsprechend 450 kcal/1000 ml) mit folgender Zusammensetzung:

100 g Glucose

333 ml Aminosäureinfusionslösung (Aminomel L x 6,
Fa.Salvia)

500 mg Bykomycin (Byk Gulden, Lomberg Chem.Fabrik,
Konstanz)

ad 1000 ml Wasser verabreicht. Über die gesamte Dauer des Versuches wurde sämtlichen Tieren täglich Sefril (von Heyden, München) (10 mg / 1,5 ml Ringer-Lactat-Lösung) i.m. injiziert.

2.2. Methodik

Folgende Gruppen wurden gebildet:

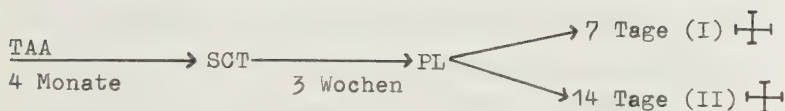
Gruppe I = Tötung 7 Tage nach Pfortaderligatur

- A. Subcutantransposition der Milz (SCT) n=6
- B. Scheinoperation (S) n=6
- C. Kontrolle (nicht operiert) (K) n=6

Gruppe II = Tötung 14 Tage nach Pfortaderligatur

- A. Subcutantransposition der Milz (SCT) n=6
- B. Scheinoperation (S) n=6
- C. Kontrolle (nicht operiert) (K) n=6

Schema:



Schematische Darstellung auf Seite 58a

2.3. Operationstechnik

Im vorliegenden Modell wurde nach dem von BENGMARK et al. beschriebenen Verfahren vorgegangen. Unter Äthernarkose wurde durch einen kleinen Rippenbogenrandschnitt links die äußere Haut gespalten, stumpf gespreitzt und der darunter liegende Muskel stumpf durchtrennt, um eine umfangreichere Blutung zu vermeiden. Anschließend wurde die Milz durch diesen Muskelschlitz hervorgelagert und an ihrem cranialen Pol von dem zum Zwerchfell ziehenden Ligamentum phrenicolienale unter besonderer Schonung der zum Hilus hin - und wegführenden Gefäße, getrennt, um eine spannungsfreie Lage derselben zu gewährleisten. Um ein Zurückschlupfen der auf diese Weise in eine subcutane Tasche transponierten Milz entgegenzuwirken, wurden ober - und unterhalb des Milzstieles zwei Catnähte durch den Muskel gelegt. Bevor die äußere Haut mit Einzelknopfnähten verschlossen wurde, wurde die Milz an mehreren Stellen mit einer 18 er Kanüle leicht punktiert, um die Milzkapsel so stark zu beschädigen, daß eine transkapsuläre Gefäßsprossung erzeugt wird. Noch in der selben Sitzung wurde sowohl bei SCT - als auch bei S - Tieren das Abdomen durch einen Median-

schnitt entlang der Linea alba eröffnet und der gesamte Intestinaltrakt nach links geschlagen und fixiert. Nach Leberbiopsie wurde die Incisionsstelle mit feinstem Nahtmaterial verschlossen, um einer Blutung des Leberparenchyms über das normale Maß hinaus, entgegenzuwirken. Danach erfolgte der Verschluß des Abdomens mit Einzelknopfnähten.

21 Tage später, der günstigste Zeitpunkt für eine Pfortaderligatur (BENGMARK), wurde das Abdomen neuerlich durch einen Medianschnitt eröffnet, mittels einer Klemme gespreizt, der gesamte Verdauungstrakt nach links luxiert und mit Ringer-Lactat-Lösung feucht gehalten. Bei den Tieren mit subcutantransponierter Milz wurde die Vena portae mobilisiert und äußerst vorsichtig stumpf freipräpariert, um die Arteria hepatica, die oftmals an der Hinterwand der Pfortader adhaerent ist, unbedingt zu schonen. Nach Ligatur der Pfortader mit 2/0 Nahtmaterial am Leberhilus so proximal als möglich und nochmaliger Leberbiopsieentnahme, erfolgte der Verschluß des Abdomens.

Mit den scheinoperierten Tieren (S) wurde ähnlich verfahren. An Stelle der Pfortaderligatur wurde bei ihnen lediglich an der Pfortader manipuliert. Auch hier wurde eine Leberbiopsie entnommen. Es wurden zwei Serien operiert, die jeweils mit I und II gekennzeichnet wurden. Bei I erfolgte die Tötung der Tiere 7 Tage - , bei II 14 Tage nach Ligatur der Vena portae. Zum Zeitpunkt der Tötung wurde bei allen Ratten (SCT, S, K) abermals unter Äthernarkose das Abdomen durch einen Medianschnitt eröffnet, gespreizt

und die Darmschlingen nach links luxiert, um freien Zugang zur Vena cava inferior zu haben. Die Vena cava inferior wurde punktiert und soviel Blut als möglich entnommen; daran anschließend Vena cava inferior und Aorta abdominalis völlig durchtrennt und nach vollständiger Entblutung der Tiere umgehend die gesamte Leber entnommen.

2.4. Medikamente

A. Bykomycin (Byk Gulden, Lomberg Chem Fabrik,
Konstanz)

Bykomycin wurde gegeben, um einer Staphylokokkenüberwucherung vorzubeugen.

B. Sefril (von Heyden, München)

Dieses halbsynthetische Cephalosporin wurde gegeben, um einer Infektion vorzubeugen. Es könnte eine gram-negative Septikämie entstehen, zumal die geschädigte Leber die vom Dünndarm ausgestreuten Mikroorganismen nicht beseitigen kann. Die Septikämie entsteht offenbar über eine Infektion des geschädigten nekrotischen Leberparenchyms durch Bakterien aus dem Intestinum (ZELDER).

2.5. Aufarbeitung des Lebergewebes für histologische Untersuchungen

Für die histologischen Untersuchungen wurden die pro Tier (SCT + S) je zweimal entnommenen Leberbiopsien und die pro Tier (SCT, S, K) je einmal bei der

Tötung gewonnenen Leberautopsien in Carnoy'scher - Lösung (60 % Äthanol absolut (98 %), 30 % Chloroform und 10 % Essigsäure (100 %, Eisessig)) für 6 Stunden fixiert und anschließend in absolutem Alkohol (98 %) aufbewahrt.

2.6. Aufarbeitung des Lebergewebes für biochemische Untersuchungen

Fünf kleinere Leberstückchen wurden direkt nach Tötung der Tiere für biochemische Untersuchungen eingefroren. Jeweils drei Leberstückchen wurden getrennt (SCT, S, K) zu Homogenaten entsprechend der jeweiligen Fragestellung aufgearbeitet.

2.6.1. Für die Aktivitätsmessung der Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels wurde ein 5 % iges Homogenat hergestellt.

Extraktionsmedium: Phosphatpuffer, pH 7,2 (0,1 M Na_2HPO_4 und 0,1 M NaH_2PO_4) und 2 mM EDTA. Das Lebergewebe wurde viermal 30 sec (0°C) mit einem Ultraturrax (Fa. Janke und Kunkel, Staufen i. Breisgau) homogenisiert. Das Homogenat wurde 20 min bei 2-4°C mit 25000 UPM zentrifugiert (Beckman/Spinco, Ultrazentrifuge, Modell L/L2, Rotortyp 60 Ti). Der Überstand wurde dekantiert und darin die Enzymaktivitäten gemessen.

2.6.2. Für die Aktivitätsmessung der GPox wurde ebenfalls ein 5 % iges Leberhomogenat nach dem Prinzip

wie in 2.6.1. hergestellt, jedoch der Überstand verworfen. Dem Sediment wurde abermals Phosphatpuffer, pH 7,2 , zugesetzt und zweimal 30 sec mit dem Ultra-Turrax homogenisiert und darin die Enzymaktivität gemessen.

2.6.3. Für die Aktivitätsmessung der Arginase wurde ein 1 % iges Leberhomogenat aus einem 5 % igem Leberhomogenat wie in 2.6.1. hergestellt.

2.6.4. Für die Messungen des löslichen Proteins und des Gesamtproteins wurden ebenfalls 5 % ige Leberhomogenate nach dem Prinzip wie in 2.6.1. angefertigt. Ihre Bestimmung erfolgte nach WEICHSELBAUM unter Berücksichtigung des Trübungsfehlers (BODE).

2.6.5. Für die Messung der mikrosomalen Proteinfraktion wurde ein Stück Rattenleber in siebenfacher Menge 1,15 % iger KCl eisgekühlt gepottert. Verwandt wurden Glas-Pottergefäße der Fa. Braun, Melsungen und Teflonstempel. Anschließend erfolgte die Sedimentierung der großen Zellpartikel bei 9000 UPM und 15 min in der Sorvall - Zentrifuge. Der Überstand wurde dekantiert und bei 33000 UPM und 60 min bei 4°C zentrifugiert (Beckman/Spinco, Ultrazentrifuge, Modell L/L2, Rotortyp 60 Ti). Der Überstand wurde verworfen und das Sediment $\hat{=}$ Mikrosomen gewogen und nochmals in siebenfacher Menge 1,15 % iger KCl eisgekühlt gepottert. Die sich daran anschließende Be-

stimmung der mikrosomalen Proteinfraction erfolgte analog der Methode von löslichem - und Gesamtprotein. Die Mikrosomenpräparation erfolgte nach KATO und GILETTE.

2.6.6. Für die Aktivitätsmessungen der NADPH - und NADH - abhängigen Cytochrom - C - Reduktasen erfolgte die Aufarbeitung der Mikrosomenfraction analog der in 2.6.5.. Zusätzlich wurde für die Bestimmung der NADPH - abh.Cyt. - C - Reduktase die in 2.6.5. resultierende Mikrosomenmenge 1 : 10 (100 λ Mikrosomen-suspension + 900 λ Sörensen-Puffer, pH 7,4) verdünnt. Diese 1 : 10 - Verdünnung wurde zur Bestimmung der NADH - abh.Cyt. - C - Reduktase nochmals 1 : 5 (200 λ Mikrosomensuspension mit der Verdünnung 1 : 10 + 800 λ Sörensen-Puffer, pH 7,4) verdünnt.

2.7. Biochemische Untersuchungen

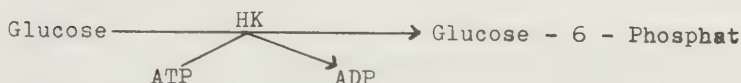
Enzymteste: Die Aktivitätsmessung der Enzyme der Glykolyse, Glukoneogenese, Pentosephosphat-Zyklus und des Citratzyklus wurde bei 25°C (Wellenlänge 366 nm, 1 cm Spaltküvette, 0,5 cm/min Papiergeschwindigkeit, Spreizung 0-0,25) mit dem automatisch registrierenden Eppendorf-Photometer (Fa. Netheler und Hinz, Hamburg) durchgeführt.

2.7.1. Aus dem Bereich der Glykolyse wurde die Aktivität folgender Enzyme bestimmt:

HK (SLEIM et al.) (EC 2.7.1.1.)

Prinzip:

Das in der Meßreaktion gebildete Glucose-6-Phosphat wird zum Substrat der von der G-6-PDH katalysierten Indikatorreaktion.



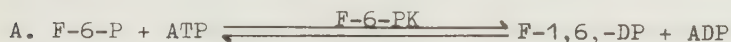
Der Testansatz hatte folgende Zusammensetzung:

TRAP 100 mM, EDTA 10 mM, pH 7,6 , $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$ 16 mM, NADP 1:5, ATP 100 mM, G-6-PDH 10 mg/2 ml, Glucose 50 mM; gestartet wird mit 5 % igem Leberhomogenat.

F-6-PK (BÜCHER et al.) (2.7.1.11)

Prinzip:

Die Aktivität der F-6-PK wird über drei Hilfsreaktionen (Aldolase-,TIM-,GDH-Schritt) getestet.



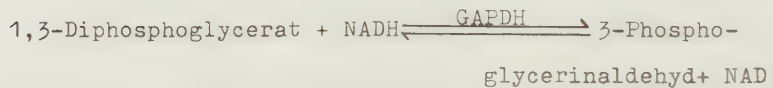
Der Testansatz hat folgende Zusammensetzung:

TRAP 100 mM, EDTA 10 mM, pH 7,6 , $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$ 16 mM, ATP 100 mM, NADH 1:10, ALD 1:10, GDH 1:10, TIM 1:10, F-6-P 80 mM; gestartet wird durch Zugabe von 5 % igem Leberhomogenat.

GAPDH (BÜCHER et al.) (1.2.1.12)

Prinzip:

Die Aktivität der GAPDH wird über eine Hilfsreaktion gemessen (PGK - Schritt).

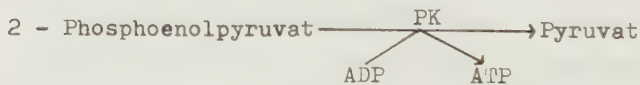


Der Testansatz hat folgende Zusammensetzung:

TRAP 100 mM, EDTA 10 mM, pH 7,6 , $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$ 330 mM, 3-PG 350 mM, PGK 200 E/ml : 10, GSH 120 mM, ATP 100 mM, NADH 10 mg/ml; gestartet wird durch Zugabe von 5 % igem Homogenat.

PK (NEGELEIN) (2.7.1.40)

Prinzip:



Die Pyruvatkinasereaktion ist aus energetischen Gründen nicht reversibel.

Der Testansatz hat folgende Zusammensetzung:

TRAP 100 mM, EDTA 10 mM, $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$ 16 mM, KCl 150 mM, pH 7,6 , NADH 1:10, ADP 100 mM, LDH 1:10, PEP 40 mM; gestartet wird durch Zugabe von 5 % igem Leberhomogenat.

2.7.2. Aus dem Bereich der Glukoneogenese wurde die Aktivität des folgenden Enzyms gemessen.

FDPase (Mc. GILVER) (3.1.3.11)

Prinzip:

FDP $\xrightarrow{\text{Fructose-1,6-di-Phosphatase}}$ Fructose-6-P

Die FDPase ist ein Schlüsselenzym in dem Sinne, daß seine Anwesenheit darüber entscheidet, ob ein Gewebe zur Glukoneogenese fähig ist oder nicht (BUDDECKE).

Der Testansatz hat folgende Zusammensetzung:

TRAP 100 mM, EDTA 10 mM, $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$ 16 mM, pH 7,6 ,
NADP 1:5, Cystein 500 mM, PGI 1:10, G-6-PDH 1:10,
FDP 10 mM; gestartet wird durch Zugabe von 5 % igem
Leberhomogenat.

2.7.3. Aus dem Pentosephosphat-Zyklus wurde die Aktivität des folgenden Enzyms gemessen.

G-6-PDH (KORNBERG und HORECKER) (1.1.1.49)

Prinzip:



Der Testansatz hat folgende Zusammensetzung:

TRAP 100 mM, EDTA 10 mM, pH 7,6 , NADP 1:5, G-6-P
200 mM; gestartet wird durch Zugabe von 5 % igem
Leberhomogenat.

2.7.4. Aus dem Bereich des Citratzyklus wurden die Aktivitäten folgender Enzyme bestimmt.

CE (WIELAND, 1966) (4.1.3.7)

Prinzip:

Die Aktivität wird über eine Hilfsreaktion (MDH - Schritt) gemessen.



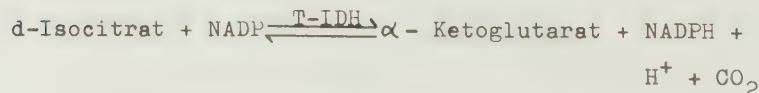
Der Testansatz hat folgende Zusammensetzung:

CE-Puffer (TRIS 0,4 mM, EDTA 10 mM), pH 8, NAD 100 mM, Malat 800 mM, MDH 1:10, Ac-CoA 1,5 mM; gestartet wird durch Zusatz von 5 % igem Homogenat.

T - IDH (BÜCHER et al., 1964) (1.1.1.42)

Prinzip:

Die NADP-abhängige IDH katalysiert die oxidative Decarboxylierung von Isocitrat zu α - Ketoglutarat entsprechend der Gleichung:



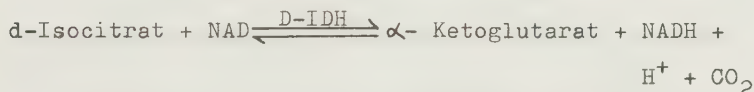
Der Testansatz hat folgende Zusammensetzung:

TRAP 100 mM, EDTA 10 mM, $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$ 16 mM, pH 7,6 , d-Isocitrat 160 mM, NADP 1:5; gestartet wird durch Zugabe von 5 % igem Leberhomogenat 1:2 verdünnt.

D - IDH (GOEBELL und KLINGENBERG, 1964) (1.1.1.42)

Prinzip:

Die NAD - abhängige IDH katalysiert die oxidative Decarboxylierung von Isocitrat zu α -Ketoglutarat entsprechend der Gleichung:



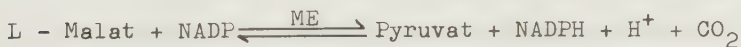
Der Testansatz hat folgende Zusammensetzung:

Phosphat-Puffer 0,2 m, pH 7,6 , NAD 100 mM, ADP 100mM, MgCl_2 800 mM, d-Isocitrat 160 mM; gestartet wird durch Zugabe von 5 % igem Homogenat.

ME (RUTTER) (1.1.1.38)

Prinzip:

Das Malic-enzyme katalysiert folgende Reaktion:



Der Testansatz hat folgende Zusammensetzung:

TRAP 100mM, EDTA 10 mM, $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$ 16 mM, pH 7,6 , L-Malat 200 mM, NADP 1:5; gestartet wird durch Zugabe von 5 % igem Homogenat.

2.7.5. Aus dem Bereich des Aminosäure-Stoffwechsels wurde die Aktivität des folgenden Enzyms gemessen.

GOT (BÜCHER et al., 1964) (2.6.1.1)

Prinzip:

Das Enzym GOT katalysiert die Gleichgewichtsreaktion:



Das in der von links nach rechts verlaufenden Meßreaktion gebildete Oxalacetat wird in der durch MDH katalysierten Indikatorreaktion unter Verbrauch von NADH zu Malat reduziert:



Der Testansatz hat folgende Zusammensetzung:

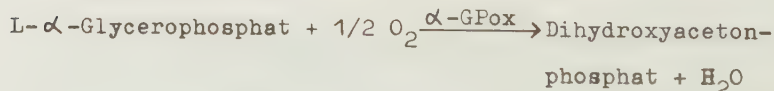
Phosphat-Puffer (K_2HPO_4 0,2 m, KH_2PO_4 0,2 m, EDTA 10 mM), pH 7,6 , NADH 1:10, α -KG 125 mM, MDH 1:10, L-Aspartat 1,5 m; gestartet wird durch Zugabe von 5 % igem Leberhomogenat.

2.7.6. Aus dem Bereich des alpha-Glycerophosphatzyklus wurde folgendes Enzym gemessen. (Eppendorf-Photometer, wellenlänge 546 nm, 1 cm Spaltküvette, 25°C, Spreizung 0-0,25 , Papiervorlauf 1 cm/min).

alpha-GPox (RINGLER und SINGER) (1.1.2.1)

Prinzip:

L- α -Glycerophosphat wird mit Sauerstoff nach folgender Gleichung zu Dihydroxyacetonphosphat oxidiert:



Der Testansatz hat folgende Zusammensetzung:

Phosphat-Puffer (KH_2PO_4 0,2 m, K_2HPO_4 0,2 m, EDTA

10 mM), pH 7,4 , MgSO_4 400 mM, KCN 100 mM, Cyt-C 2,6 % ig, α -GP 1 mM; gestartet wird durch Zugabe von Sediment.

2.7.7. Aus dem Bereich des Alkoholabbaus wurde die Aktivität des folgenden Enzyms gemessen. (Eppendorf-Photometer, Wellenlänge 334 nm, 1 cm Spaltküvette, 25°C, Spreizung 0-0,25 , Papiervorlauf 1 cm/min).

ADH (MAEHLY und BONNICHSEN) (1.1.1.1)

Prinzip:

Die ADH katalysiert die Oxidation des Äthylalkohols zum Acetaldehyd in einer reversiblen Reaktion:



Der Testansatz hat folgende Zusammensetzung:

Na-Pyrophosphat-Puffer pH 8,6 , NAD 1:5, Äthanol 10 % ig; gestartet wird durch Zugabe von 5 % igem Leberhomogenat.

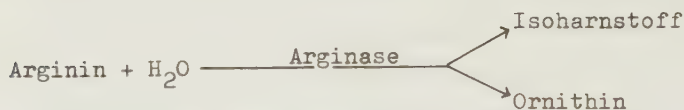
2.7.8. Aus dem Bereich des Harnstoffzyklus wurde die Aktivität des folgenden Enzyms bestimmt.

Arginase (BROWN et al. und SCHIMKE) (3.5.3.1)

Prinzip:

Durch die Arginase wird Arginin in Harnstoff und

Ornithin gespalten und das Ausgangsprodukt der Reaktion damit zurückgebildet:



Die Testansätze haben folgende Zusammensetzung:

<u>Hauptwert</u>	<u>Leerwert</u>
Glycin - Puffer 100 mM	Glycin - Puffer 100 mM
L - Arginin 100 mM	L - Arginin 100 mM
MnCl ₂ x 4 H ₂ O 50 mM	MnCl ₂ x 4 H ₂ O 50 mM
Homogenat 1 % ig	Homogenat 1 % ig
	PCA 3 % ig

Haupt- und Leerwert wurden in einem Wasserbad bei 37°C inkubiert, nach 15 min mit 1 ml 3 %iger HClO₄ gestoppt und im Eisbad gekühlt. Anschließend wurden die Ansätze 10 min bei 15000 UPM (Sorvall-Zentrifuge) zentrifugiert und der Überstand dekantiert. Zu 2 ml Überstand wurden jeweils 0,25 ml 1 m-K₃PO₄ gegeben. Nach 10 minütiger Aufbewahrung im Eisbad wurde 5 min bei 4000 UPM (Haereus-Christ, Labor-Zentrifuge, Osterode/Harz) abzentrifugiert. 1 ml Überstand wurden 0,1 ml Urease zugesetzt, 30 min bei 37°C inkubiert, mit 1 ml 4 %iger PCA gestoppt, nochmals 5 min bei 4000 UPM zentrifugiert und der Überstand zur Messung verwandt. Zur Messung im Eppendorf-Photometer (Wellenlänge 436 nm) wurden vier verschiedene Ansätze vorbereitet:

<u>Hauptwert</u>	<u>Standardwert'</u>
0,2 ml Probe-Überstand	0,2 ml (NH_4) ₂ SO ₄
4,8 ml aqua dest.	4,8 ml aqua dest.
0,1 ml Neßler's Reagenz	0,1 ml Neßler's Reagenz

<u>Reagentienwert</u>	<u>Leerwert</u>
5 ml aqua dest.	0,2 ml Probe-Überstand
0,1 ml Neßler's Reagenz	4,8 ml aqua dest.
	0,1 ml Neßler's Reagenz

2.7.9. Zur Bestimmung des löslichen Proteins wurde ein 5 %iges Leberhomogenat, wie in 2.6.1. beschrieben, hergestellt; zur Bestimmung des Gesamtproteins wurde ebenfalls ein 5 %iges Homogenat verwandt, welches mit dem Ultra-Turrax homogenisiert, jedoch nicht zentrifugiert wurde. Ansonsten wurden sowohl das lösliche Protein als auch das Gesamtprotein nach dem gleichen Verfahren behandelt, wobei der lipid-bedingte Trübungsfehler durch KCN - Zusatz erfaßt wurde (WEICHSELBAUM, BODE).

Prinzip:

Zu 100 λ 5 %igem Leberhomogenat wurden 900 λ aqua dest. und 1 ml 50 %ige TCA gegeben, 5-10 min stehengelassen, bei 4000 UPM und 5 min zentrifugiert (Haereus-Christ, Labor-Zentrifuge, Osterode/Harz) und der Überstand verworfen. Anschließend wurden zur Messung im Eppendorf-Photometer (wellenlänge 546 nm) zwei Ansätze vorbereitet:

Ansatz A = Probe :

Auf den verbliebenen Niederschlag wurden 2,5 ml Weichselbaum's Biuret-Reagenz pipettiert und 30 min gerührt bis der Niederschlag gelöst war. Nach Zusatz von 2,5 ml aqua dest. wurde nochmals 10 min gerührt.

Ansatz B = Leerwert :

2,5 ml Weichselbaum's Biuret-Reagenz

2,5 ml aqua dest.

Nach der ersten Messung wurden sämtliche Proben mit einer Spatelspitze KCN entfärbt und nochmals gemessen.

2.8.0. Die Bestimmung der mikrosomalen Proteinfraktion erfolgte analog der Methoden des löslichen Proteins und Gesamtproteins, nachdem sie, wie in 2.6.5. beschrieben, aufgearbeitet worden war.

2.8.1. Nach der Aufarbeitung der Mikrosomenfraktion (2.6.5. und 2.6.6.) wurden aus dem Bereich der am Arzneimittelstoffwechsel beteiligten Enzyme, folgende bestimmt (Eppendorf-Photometer, Wellenlänge 546 nm, Spreizung 0-0,25 , 30°C, Papiervorlauf 1 cm/min):

NAD-/NADP-abhängige Cytochrom-C-Reduktase

(KORANSKY et al., 1969):

Prinzip:

Sie reduzieren das Fe^{3+} -Cytochrom P 450 nach der Ab-

gabe des O-Atoms wieder zur Fe^{2+} -Form. Wasserstoffdonator ist letztlich NADH bzw. NADPH.

Testansätze:

A. NAD-abh-Cyt-C-Reduktase:

KCN 2,6 mg/ml, NADH 10 mg/ml, Cyt-C 72 mg/ml, Sörensen-Puffer (KH_2PO_4 1/15 m, Na_2HPO_4 1/15 m); gestartet wird durch Zugabe von Mikrosomensuspension.

B. NADP-abh-Cyt-C-Reduktase:

KCN 2,6 mg/ml, NADPH 11 mg/ml, Cyt-C 72 mg/ml, Sörensen-Puffer (KH_2PO_4 1/15 m, Na_2HPO_4 1/15 m); gestartet wird durch Zugabe von Mikrosomensuspension.

2.9.o. Enzymeinheiten

Die Aktivität der Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels wurden in U/g Leber angegeben.

Die Aktivitäten mikrosomaler Enzyme wurden ebenfalls in U/g Leber angegeben.

Die mikrosomale Proteinfraction in mg/g Mikrosomen; das lösliche Protein und das Gesamtprotein wurden in mg/g Frischleber angegeben.

2.9.1. Statistik

Die Mittelwerte $\pm$ SD und die statistische Signifikanz wurden mit dem Student-t-Test ermittelt. Es wurde ein Computer der Rechenzentrale-Marburg (Algol Data Operator TR 4,MV 5, Mode 4) verwendet, wobei $p < 0,05$ signifikant sein soll.

3.0. Ergebnisse

3.1. Überlebensrate:

Die Überlebensrate nach SCT/PL war über den gewählten Zeitraum bis zur Tötung der Ratten sowohl in Gruppe I als auch in Gruppe II 100 %. Alle Tiere waren, gemessen an der klein - bis grobknotigen Lebercirrhose , in gutem körperlichen Zustand.

3.2. Körpergewicht

Das Körpergewicht, welches im Rhythmus von 24 Stunden kontrolliert wurde, nahm ausnahmslos bei allen Tieren schon kurz nach Beginn der Versuchsreihe trotz Haltung im Einzelkäfig zu. Das Körpergewicht nahm in Serie I und II nach dem 21. Tag bei SCT (Pfortaderligatur) im Mittel um ca. 35 g ab, um dann aber in Serie II vom 28. bis zum 35. Tag weniger stark zu fallen. Bei den S - und K - Tieren war nach dem 21. Tag entweder eine kurzfristige Stagnation des Gewichtes (nach den Eingriffen bei den scheinoperierten Tieren) oder aber weiterhin ein leichter Gewichtszuwachs erkennbar.(Abb. 1 + 2).

3.3. Lebergewicht

Makroskopisch zeigte sich 7 bzw. 14 Tage nach Pfortaderligatur und Subcutantransposition der Milz eine deutliche Atrophie der Leber (Abb. 3).

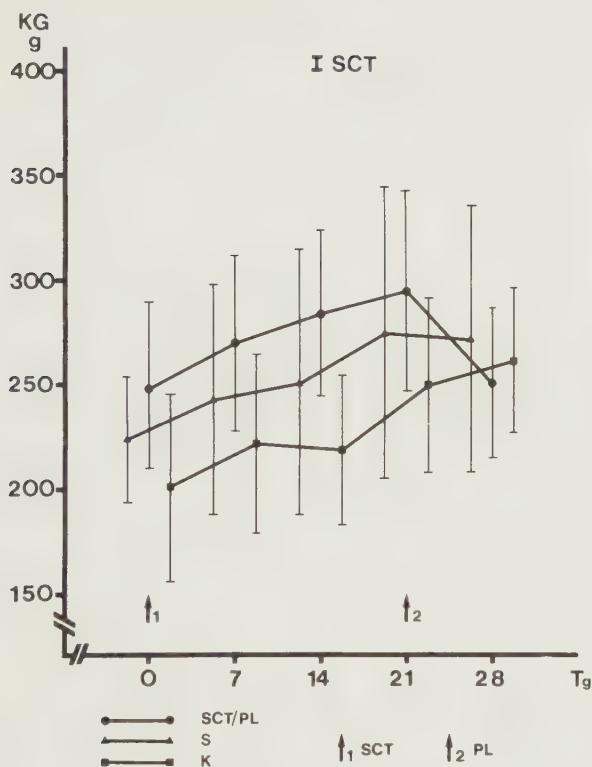


Abb. 1

Das Verhalten des Körpergewichtes (g) nach Subcutanverlagerung der Milz und Pfortaderligatur bei männlichen Ratten (SIV 50, Fa. Ivanovas), (SCT/PL). Scheinoperationen (S) und nicht operierte Tiere (K) dienten als Kontrollen. Alle Tiere erhielten postoperativ die gleiche Futtermenge (Paarfütterung).

Erläuterung von Abkürzungen:

I SCT Tötung 7 Tage nach Pfortaderligatur

↑₁ SCT Zeitpunkt der Subcutanverlagerung der Milz

↑₂ PL Pfortaderligatur

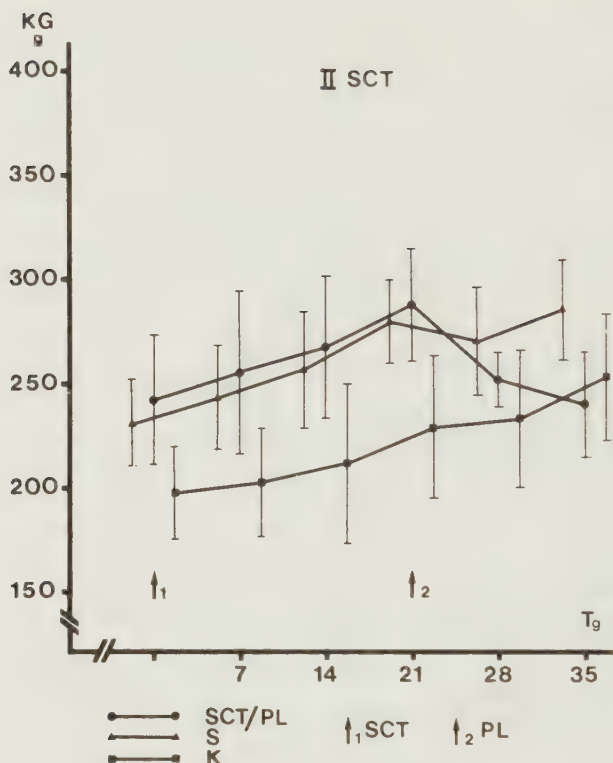


Abb. 2

Das Verhalten des Körpergewichtes (g) nach Subcutanverlagerung der Milz und Pfortaderligatur bei männlichen Ratten (SIV 50, Fa. Ivanovas), (SCT/PL). Scheinoperationen (S) und nicht operierte Tiere (K) dienten als Kontrollen. Alle Tiere erhielten postoperativ die gleiche Futtermenge (Paarfütterung).

Erläuterung von Abkürzungen:

II SCT Tötung 14 Tage nach Pfortaderligatur

↑₁ SCT Zeitpunkt der Subcutanverlagerung der Milz

↑₂ PL Pfortaderligatur

Dabei nahm das Lebergewicht bereits 7 Tage nach Pfortaderligatur bei SCT deutlich ab; war jedoch 14 Tage nach Pfortaderligatur bei SCT nicht weiter vermindert.

3.4. Proteingehalt der Leber

Das Gesamtprotein, bezogen auf mg/g Frischleber war in Serie I bei SCT im Vergleich zu S und K, die sich auf gleichem Niveau bewegten, vermindert, in Serie II dagegen den Werten von S und K angeglichen. Der Gehalt an löslichem Protein war weder in Serie I noch in Serie II im Vergleich von SCT zu S und K verändert (Tab. 1).

3.5. Histologie

Praeoperativ waren schon makroskopisch kleinere bis größere Regeneratknoten zu erkennen, die die Oberfläche der Leber höckerig aussehen ließen. Wie die histologische Untersuchung der Biopsien und Autopsien der Lebern sämtlicher Versuchstiere ergab, lag sowohl prae - als auch postoperativ eine Lebercirrhose, gemischt vom klein - bis großknotigen Typ, vor, wie sie für die Gabe von TAA über einen Zeitraum von vier bis fünf Monaten typisch ist. In den meisten Fällen bestanden die kleinen Knoten aus normalen Leberzellen. Die Größe der Regeneratknoten war bestimmt

durch das proliferierende Bindegewebe, welches sich nach dem Zugrundegehen der Hepatocyten formiert hatte. Vereinzelt waren lokale entzündliche Veränderungen und Wucherungen von Gallengängen zu erkennen. Teilweise fanden sich Anzeichen einer zentralen Nekrose der großen Regeneratknoten, andererseits Parenchymbezirke, die bereits weitgehend durch Bindegewebe ersetzt worden waren. Die großen Knoten bestanden meistens aus vier verschiedenen Typen von Leberzellen:

- A. offensichtlich normale Leberzellen,
- B. große Hepatocyten mit hell gefärbtem Cytoplasma (THOENES et al.), diese Zellen enthielten kein Glykogen,
- C. fand man Zellen vom gleichen Typ, die einen oder zwei große Nucleoli enthielten,
- D. kleinere Hepatocyten als normal, die einen großen Kern hatten.

3.6. Enzymaktivitäten

Die Aktivitäten von Enzymen der Glykolyse und Glukoneogenese (F_6 -PK, HK, PK, GAPDH, FDP) und des Pentosephosphatzyklus (G-6-PDH), Citratzyklus (CE, D-IDH, T-IDH, ME), Transaminierung (GOT), Alkoholabbau (ADH) und alpha-Glycerophosphatzyklus (GPox)

gemessen in U/g Frischleber, waren bei SCT, S und K insgesamt leicht erhöht. Die Aktivitäten von Enzymen der Glykolyse (F₆-PK, PK, HK, GAPDH) waren in Serie I und II gleich; übereinstimmend verhielten sich auch die Aktivitäten von Enzymen des oxidativen Stoffwechsels (CE, ME, D-IDH, T-IDH, GPox), die in beiden Gruppen auf gleichem Niveau lagen. Signifikant erniedrigt war die Aktivität der D-IDH in Serie II bei SCT gegenüber S ($p < 0,05$).

Die am Fremdstoffwechsel (Arzneimittelstoffwechsel) beteiligten mikrosomalen Enzyme (NAD - bzw. NADP - abh.Cyt. - C - Reduktasen) zeigten sowohl bei I SCT als auch bei II SCT gegenüber S und K keine Unterschiede; das mikrosomale Protein war bei I SCT gegenüber I K signifikant erniedrigt ($p < 0,05$) (Tab.4 u. 5). Auffällig war das Verhalten der Arginase, die sowohl in Serie I als auch in Serie II bei SCT gegenüber S und K signifikant erniedrigt war (Abb. 4). Weiterhin war die Aktivität der Arginase in I gegenüber II in toto geringfügig vermindert.

Die Aktivität der ADH war bei I und II leicht erhöht, zeigte aber keinerlei Unterschiede beim Vergleich beider Gruppen (I und II) untereinander.

Alle anderen Enzyme wurden durch die Pfortaderligatur in ihren Aktivitäten nicht sicher beeinflusst (Tab. 2, 3 und 4).

<u>Versuchsgruppe</u>	<u>Gesamtprotein</u> (mg/Frischleber)	<u>lösliches Protein</u> (mg/Frischleber)
I SCT	165,1 $\pm$ 83,7	95,4 $\pm$ 35,9
I S	202,1 $\pm$ 74,2	100,0 $\pm$ 8,9
I K	192,2 $\pm$ 86,6	91,5 $\pm$ 19,4
II SCT	151,8 $\pm$ 51,6	99,2 $\pm$ 25,5
II S	176,2 $\pm$ 40,8	117,6 $\pm$ 32,4
II K	154,1 $\pm$ 17,9	110,2 $\pm$ 44,7

Tab. 1

Das Verhalten von Gesamtprotein und löslichem Protein in der cirrhotischen Rattenleber bei männlichen Ratten (Stamm SIV 50, Fa. Ivanovas, Kisslegg/Allgäu). Die Lebern wurden 7 Tage (Serie I) bzw. 14 Tage (Serie II) nach Pfortaderligatur, der drei Wochen vorher eine Subcutantransposition der Milz voranging, entnommen (SCT). Als Kontrollen dienten scheinoperierte Tiere (S) und nicht operierte Tiere (K). Alle Tiere erhielten postoperativ gleiche Futtermengen (Paarfütterung).

Angegebene Mittelwerte $\pm$ S von 6 Einzeltieren in mg/g Frischleber.

	I SCT	I S	I K
HK	1,25 $\pm$ 0,3	1,38 $\pm$ 0,6	1,27 $\pm$ 0,2
F-6-PK	3,87 $\pm$ 1,2	4,21 $\pm$ 1,9	3,83 $\pm$ 1,8
GAPDH	83,61 $\pm$ 18,2	83,36 $\pm$ 18,9	89,48 $\pm$ 23,6
PK	19,75 $\pm$ 9,5	26,81 $\pm$ 15,1	28,25 $\pm$ 20,9
FDP	5,71 $\pm$ 1,1	6,04 $\pm$ 1,2	5,69 $\pm$ 1,1
G-6-PDH	2,85 $\pm$ 0,5	4,17 $\pm$ 2,4	4,56 $\pm$ 2,4
CE	0,36 $\pm$ 0,1	0,34 $\pm$ 0,1	0,37 $\pm$ 0,1
T-IDH	14,25 $\pm$ 1,0	15,95 $\pm$ 4,5	16,10 $\pm$ 3,8
D-IDH	0,33 $\pm$ 0,1	0,37 $\pm$ 0,2	0,35 $\pm$ 0,1
ME	0,95 $\pm$ 0,5	1,36 $\pm$ 0,5	1,19 $\pm$ 0,7
GOT	127,18 $\pm$ 70,4	120,37 $\pm$ 88,7	90,64 $\pm$ 43,9
alpha-GPox	0,04 $\pm$ 0,03	0,05 $\pm$ 0,02	0,03 $\pm$ 0,02
ADH	2,54 $\pm$ 0,7	2,52 $\pm$ 0,6	3,05 $\pm$ 0,7
Arginase	752,80 $\pm$ 133,2 x	1016,50 $\pm$ 104,7	1049,60 $\pm$ 301,8

Tab. 2

Das Verhalten von Enzymaktivitäten verschiedener Stoffwechselwege und zellulärer Lokalisation in der cirrhotischen Rattenleber 7 Tage nach Pfortaderligatur und Subcutanverlagerung der Milz in U/g Leber sowie bei Scheinoperationen und Kontrollen.

Signifikante Unterschiede; t-Test.

x = Differenz von I SCT im Vergleich zu I S, $p < 0,05$

	II SCT	II S	II K
HK	1,21 $\pm$ 0,7	1,16 $\pm$ 0,7	1,21 $\pm$ 0,4
F-6-PK	4,51 $\pm$ 1,8	3,63 $\pm$ 1,0	4,37 $\pm$ 0,9
GAPDH	82,50 $\pm$ 26,9	84,64 $\pm$ 27,6	85,22 $\pm$ 46,1
PK	14,83 $\pm$ 7,1	23,67 $\pm$ 10,9	23,56 $\pm$ 15,1
FDP	4,48 $\pm$ 1,9	4,63 $\pm$ 2,3	4,53 $\pm$ 2,3
G-6-PDH	4,31 $\pm$ 2,6	2,81 $\pm$ 0,9	4,09 $\pm$ 2,5
CE	0,22 $\pm$ 0,2	0,27 $\pm$ 0,2	0,28 $\pm$ 0,2
T-IDH	16,59 $\pm$ 11,8	20,53 $\pm$ 16,1	19,77 $\pm$ 14,8
D-IDH	0,16 $\pm$ 0,1 x	0,24 $\pm$ 0,2	0,23 $\pm$ 0,2
ME	0,84 $\pm$ 0,4	0,83 $\pm$ 0,7	0,96 $\pm$ 0,4
GOT	91,30 $\pm$ 17,5	113,80 $\pm$ 21,7	93,52 $\pm$ 31,9
alpha-GPox	0,02 $\pm$ 0,01	0,04 $\pm$ 0,02	0,02 $\pm$ 0,01
ADH	2,16 $\pm$ 0,9	2,46 $\pm$ 0,4	2,51 $\pm$ 0,6
Arginase	1003,40 $\pm$ 235,3 x	1136,20 $\pm$ 223,3	1293,00 $\pm$ 522,2

Tab. 3

Das Verhalten von Enzymaktivitäten verschiedener Stoffwechselwege und zellulärer Lokalisation in der cirrhotischen Rattenleber 14 Tage nach Pfortaderligatur und Subcutantransposition der Milz in U/g Leber sowie bei Scheinoperationen und Kontrollen.

Signifikante Unterschiede; t-Test.

x= Differenz von II SCT im Vergleich zu II S, $p < 0,05$

A	I SCT	I S	I K
Cytochrom-C- Reduktase (NADH)	37,6 ± 11,1	39,2 ± 8,6	42,4 ± 9,1
Cytochrom-C- Reduktase (NADPH)	6,5 ± 1,3	7,1 ± 1,3	7,1 ± 1,9
mikrosomales Protein	79,2 ± 20,5 xx	83,4 ± 32,6	54,1 ± 15,2

Tab. 4

Das Verhalten von Aktivitäten mikrosomaler Enzyme (U/g Mikrosomen) und des mikrosomalen Proteins (mg/g Mikrosomen) in der cirrhotischen Rattenleber.

A: 7 Tage nach Pfortaderligatur und Subcutantransposition der Milz sowie bei Scheinoperationen und Kontrollen.

Signifikante Unterschiede; t-Test.

xx = Differenz von I SCT im Vergleich zu I K, $p < 0,05$

B	II SCT	II S	II K
Cytochrom-C- Reduktase (NADH)	40,7 $\pm$ 8,3	47,2 $\pm$ 9,1	41,5 $\pm$ 1,2
Cytochrom-C- Reduktase (NADPH)	6,5 $\pm$ 1,3	6,7 $\pm$ 1,3	7,2 $\pm$ 2,3
mikrosomales Protein	74,9 $\pm$ 7,0	77,7 $\pm$ 17,7	81,3 $\pm$ 14,7

Tab. 5

Das Verhalten von Aktivitäten mikrosomaler Enzyme (U/g Mikrosomen) und des mikrosomalen Proteins (mg/g Mikrosomen) in der cirrhotischen Rattenleber.

B: 14 Tage nach Pfortaderligatur und Subcutantransposition der Milz sowie bei Scheinoperationen und Kontrollen.

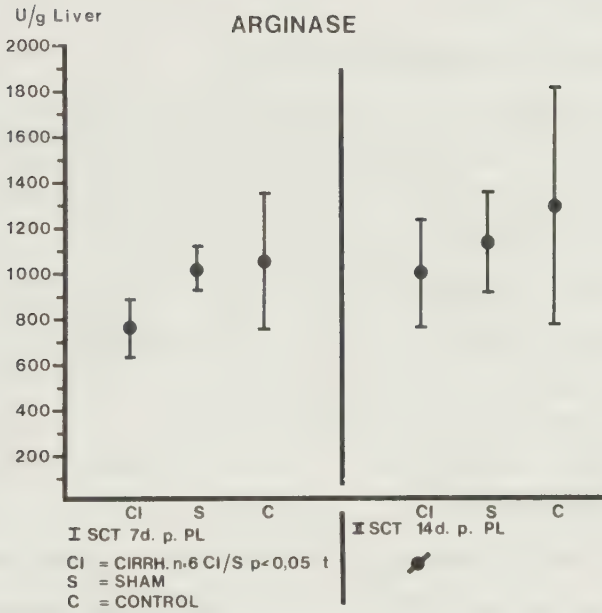


Abb. 4

Arginase-Aktivitäten (U/g Frischleber) in der cirrhotischen Rattenleber, 7 (I SCT/PL) bzw. 14 (II SCT/PL) Tage nach Pfortaderligatur (PL) und Subcutantransposition (SCT) der Milz im Vergleich zu Lebern scheinoperierter (S) und nicht operierter Tiere (K) unter Paarfütterung.

Cirrhosetiere: n = 6 je Gruppe (SCT, S, K)

CI = SCT + PL

4.0. Diskussion

4.1. Wahl des Tiermaterials

Aufgrund der Voruntersuchungen und guten Erfahrungen wurde als Versuchstier die Ratte mit einer Pfortaderligatur nach vorangegangener Subcutantransposition der Milz und guter Kollateralisierung verwandt (BENGMARK und DORN et al.). Morphologie und Funktionsgrößen der Rattenleber werden wenig beeinflußt.

4.2. Effekt einer SCT

Sowohl die Ergebnisse dieser erstmalig vorgenommenen Untersuchung an cirrhotischen Ratten, deren Leberschädigung durch TAA-Intoxikation erzeugt wurde, als auch die anderer Autoren (BENGMARK, BLUMGART, v.d. HEYDE, LENS, Mc LACHLAN, ZELDER) zeigen, daß sich nach Subcutantransposition der Milz eine gute Kollateralisierung durch Anastomosen zwischen Milz und Vena cava entwickelt.

4.3. Effekt einer PL nach SCT

Im historischen Teil wurden die zahlreichen Mißerfolge vieler Autoren beim Versuch der Pfortaderunterbindung besprochen. Die Experimente schlugen alle fehl

bis zu dem Zeitpunkt als NYLANDER und TURUNEN einen anderen Weg, nämlich den der Druckentlastung des Pfortadersystems einschlugen und dabei die Bedeutung der Kollateralisierung deutlich wurde. Sie verlagerten die gestaute Milz in den Thorax und beobachteten anschließend die Ausbildung venöser Kollateralen mit der Thoraxwand, mit Anschluß an die Vena cava superior. Die Subcutantransposition der Milz unter die laterale Bauchwand, die UV - Bestrahlung der vorluxierten Milz und die protrahierte Okklusion der Vena portae mit anschließendem kompletten praehepatischen Pfortaderblock und Kollateralisierung dienten als experimentelle Modelle. Die Meinungen, ob die Kollateralen vom Milzhilus ausgehen, wie es GRUENAGEL et al. und HALVORSEN et al. beobachteten oder aber die Anastomosenbildung von der Konvexität der Milz nach vorausgegangener Stichelung der Milzkapsel erfolgt, über die BENGMARK, Mc LACHLAN und ZELDER berichteten, divergieren, was nicht zuletzt an den verschiedenen Injektionstechniken zur Darstellung der Kollateralen bei der Splenoportographie liegen dürfte.

Die Tatsache, daß nach akuter Unterbindung der Pfortader und vorangegangener Kollateralisierung die Tiere nicht ad exitum kamen, weist auf eine Anpassung des Gefäßsystems und des Stoffwechsels an die veränderten Bedingungen hin und zeigt, daß offensichtlich eine Interaktion zwischen Vena portae und Arteria hepatica eine nicht unwesentliche Rolle spielt (NEUHOF).

MIKKELSEN et al. zeigten, daß es nach portocavaler Anastomose zu einem erhöhten arteriellen Zustrom der Leber kam; LOISANCE et al. sprachen sogar von einem 50 %igen Anstieg des arteriellen Flußes nach Pfortaderligatur. Diese Befunde widerlegen die frühere These, daß die Minderdurchblutung der Leber für die hohe Mortalität nach akuter Pfortaderligatur schuld war.

Nach akuter Ligatur der Pfortader, 21 Tage post operationem, entleerte sich das gesamte Blut aus dem Splanchnikusgebiet über diese Anastomosen, die sich nach LIEHR et al. aus anatomisch präformierten Gefäßen entwickeln sollen. Die Kollateralisierung wurde durch Autopsie überprüft, da sowohl das Tiermaterial als auch die Operationstechnik dieser Untersuchungen mit denen von BLUNGART, BENGMARK und ZELDER identisch sind, die alle Splenoportographien durchführten und zu einheitlichen Feststellungen gelangten. Offenbar sind die Anastomosen sofort nach Ligatur der Vena portae durchgängig, was zu einem hepatofugalen Flow im Splanchnikusgebiet führen dürfte (ZELDER). Das Blut fließt unter Umgehung der Leber über die in der Zwischenzeit entwickelten und ausgenützten Anastomosen direkt zu den Venen des großen Körperkreislaufes.

4.4. Überlebensrate

Sehr wichtig erscheint die Tatsache, daß bei dem vorliegenden Modell die Überlebensrate nach PL in dem

gewählten Zeitraum sowohl bei Serie I als auch bei Serie II 100 % betrug und die Tiere mit subcutan-transponierter Milz und Pfortaderligatur (SCT) sich in ihrem Verhalten nicht von dem der scheinoperierten (S) - und nicht operierten Tieren (K) unterschieden. Auf grund dieser Tatsache ist dieses Modell für experimentelle Untersuchungen an der ausschließlich arteriell versorgten Rattenleber besonders geeignet im Gegensatz zum End-zu-Seit- und Seit-zu-Seit-Shunt mit ihren Nebeneffekten wie Kachexie und erhöhte Letalität (ZELDER).

Positiv dürfte sich in diesem Zusammenhang die tägliche Applikation von Bykomycin, einem praktisch nicht resorbierbaren Antibiotikum, welches eine mäßige Erhöhung des Ammoniakspiegels im Blut längere Zeit zu kompensieren vermag und der Entstehung eines Leberkomas entgegenwirkt, 3 Tage vor Pfortaderligatur bis zur Tötung der Tiere, ausgewirkt haben. Schon CHAU et al. (1951) vermuteten eine günstige Beeinflussung der Ergebnisse durch Gabe von Antibiotika, zumal als ein wesentlicher Anpassungsvorgang außer der Vermeidung einer akuten Blutstauung im Splanchnikusgebiet eine ausreichende Zeit für eine Adaptation zum Abbau von toxischen Substanzen, die durch die Ausschaltung der Leber aus dem Pfortaderkreislauf gegeben ist, angesehen wird. MARTINI (1966) stellte bei Patienten mit Lebercirrhose fest, daß das Leberkoma Ausdruck einer zerebralen Intoxikation durch

Substanzen, wie in erster Linie Ammoniak, Amine und Phenolkörper, die durch Enzyme der Darmbakterien aus Eiweißbestandteilen freigesetzt werden, ist, und diese im Darm gebildeten Stoffe unter anderem nach spontanen Anastomosen unter Umgehung der Leber in den Körperkreislauf gelangen.

4.5. Körpergewicht

Wie schon oben kurz erwähnt, nahm das Körpergewicht aller Versuchstiere von dem Zeitpunkt der Haltung im Einzelkäfig an, kontinuierlich bis zum 21. Tag zu. Während der ersten sieben Tage nach Pfortaderligatur bei SCT kam es zu einem mäßiggradigen Gewichtsabfall von durchschnittlich 30-40 g in Serie I und II. Vom 28. bis zum 35. Tag war der Gewichtsverlust der pfortaderligierten Tiere (SCT) in Serie II weniger deutlich, wobei auch eine bessere Ernährung durch die Gabe von hypercalorischer Lösung eine wesentliche Rolle gespielt haben dürfte. Da die scheinoperierten Tiere (S) und nicht operierten Tiere (K) die Futtermenge zugeteilt bekamen, die dem Verbrauch pfortaderligierter Tiere entsprach (Paarfütterung) und ihr Gewicht hielten oder sogar leicht verbesserten, kann ein Hungereffekt als Ursache des Gewichtsverlustes bei SCT ausgeschlossen werden. Verantwortlich dafür dürfte die Tatsache sein, daß nach Ligatur der Vena portae das Pfortaderblut, welches die aus dem Verdauungstrakt aufgenommenen Aufbau -

und Nahrungsstoffe enthält, nicht mehr der Leber zugeführt wird. MAPPES, der den Einfluß einer zunehmenden Pfortaderdrosselung an einheitlich 100 g schweren jungen Ratten untersuchte, machte für das Zurückbleiben der Tiere im Wachstum die durch die Drosselung der Vena portae bewirkte Minderdurchblutung der Leber mit Pfortaderblut verantwortlich. LIEHR et al. diskutierten in ihrer Versuchsreihe den postoperativen Katabolismus nach einem prähepatischen protrahierten Pfortaderblock mit Hilfe von Ameroidringen an Ratten. MASLAND beobachtete, daß Ratten mit portocavalen Anastomosen wesentlich langsamer an Gewicht zunahmen, als Kontrolltiere, denen die gleiche Ration Futter zugeteilt worden war. Nach End-zu-Seit-Shunt beschrieben ZELDER et al. eine deutliche Gewichtsabnahme der Ratten gegenüber den Kontrolltieren. Demgegenüber betrug der Gewichtsverlust cirrhotischer Ratten mit einem Seit-zu-Seit-Shunt während der ersten 12 postoperativen Tage im Mittel nur 2,5 bis 3 % (MIDDELER) .

4.6. Lebergewicht

Das relative Lebergewicht war sieben Tage nach Pfortaderligatur bei I SCT deutlich erniedrigt; war jedoch vierzehn Tage nach Pfortaderligatur bei II SCT nicht weiter vermindert. Diese Ergebnisse stimmen mit

denen von ZELDER et al. überein. Der gleiche Effekt, d.h. eine Abnahme des relativen Lebergewichtes nach Pfortaderligatur wurde auch von LENS et al. beobachtet. LIEHR et al. kamen zu dem Schluß, daß die signifikante Abnahme des relativen Lebergewichtes der mit Ameroidringen behandelten Tiere im Vergleich zu den scheinoperierten Kontrollen, auf grund trophischer Störungen infolge veränderter Blutversorgung zu erklären sei. Demgegenüber stellten MIDDELER et al. bei cirrhotischen Ratten nach Seit-zu-Seit-Shunt fest, daß das Lebergewicht der Tiere mit PCA dem der scheinoperierten Tiere bzw. dem der nur mit TAA geschädigten Vergleichstiere entsprach. HOLZ-SLOMOZYK berichtet sogar von einem steilen Lebergewichtszuwachs der TAA - behandelten Tiere nach der 8. Woche gegenüber den Kontrolltieren.

Im vorliegenden Experiment war die Abnahme des Lebergewichtes ebenfalls nicht ausschließlich auf einen Hungereffekt zurückzuführen, wogegen die verminderte Durchblutung der Leber zu einer Atrophie geführt haben dürfte, da die Durchblutung und das Sauerstoffangebot offensichtlich gerade bei der Cirrhose eine erhebliche Rolle spielen. KOBYLINSKI berichtete in diesem Zusammenhang über eine segmentale Leberatrophie nach intrahepatischer bindegewebiger Pfortaderobliteration.

4.7. Proteingehalt der cirrhotischen Rattenleber

Wie die Ergebnisse zeigen, ruft die TAA - Intoxikation

der Leber Veränderungen des Proteinstoffwechsels hervor. Diese stehen in guter Übereinstimmung zu den Beobachtungen von HOLZ-SLOMCZYK, die zeigen konnte, daß der Proteingehalt der Leber TAA - behandelter Tiere gegenüber normalen Tieren stets erniedrigt war. Dies ist ein Hinweis dafür, daß gerade die Proteinsynthese in der Leberzelle ein empfindlicher Angriffspunkt für Noxen ist. Die Untersuchungen von HOLZ-SLOMCZYK ergaben einen Ribosomenverlust in den stark geschädigten Leberzellen und eine Verminderung des Ribosomenbesatzes an Membranen des endoplasmatischen Retikulums. Wie oben schon erwähnt, war das Gesamtprotein, bezogen auf mg/Frischleber in I bei SCT im Vergleich zu scheinoperierten Tieren (S) und nicht operierten Tieren (K) nach Pfortaderligatur erniedrigt, in II dagegen den Werten von (S + K) angenähert. ZELDER et al. gelangten bei entsprechenden Untersuchungen an normalen Ratten zu den gleichen Ergebnissen, was nicht alleine auf einen Hungereffekt zurückzuführen sein dürfte, da ja allen Tieren (SCT, S und K) gleiche Rationen Futter (Paarfütterung) zugeteilt wurden. Unter Umständen korreliert die Erniedrigung des Gesamtproteins bei I SCT gegenüber I S und I K mit dem speziellen Effekt der Operation. Wahrscheinlich ist es auch hier die Adaptation der Leber an die veränderte Durchblutung nach Pfortaderligatur. Dafür spricht die Tatsache, daß das Gesamtprotein in Serie II bei SCT dem von

S und K entsprach. Der Gehalt an löslichem Protein, bezogen auf mg/Frischleber, war weder in Serie I noch in Serie II im Vergleich von SCT zu S und K verändert, was in guter Übereinstimmung zu den von ZELDER et al. ermittelten Ergebnissen bei Ratten ohne Lebercirrhose steht.

4.8. Histologie

Die histologischen Untersuchungen sollten nur als Kontrolle einer schon makroskopisch erkennbaren Lebercirrhose dienen und bedürfen keiner besonderen Diskussion. Es wird auf die ausführlichen elektronen- und lichtmikroskopischen Untersuchungen am Cytoplasma der Leberzelle nach akuter und chronischer TAA - Vergiftung von THOENES und HOLZ-SLOMCZYK verwiesen. (ZELDER, Hab.-Arbeit)

4.9. Änderung der Enzymausstattung der Leber durch Entwicklung einer TAA - Cirrhose

4.9.1. Einfluß auf die Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels

Die in den vorliegenden Versuchen bestimmten Enzymmuster in den cirrhotischen Rattenlebern weisen auf Aktivitätsänderungen der am intermediären Stoffwechsel der Kohlenhydrate beteiligten Enzyme nach

Pfortaderligatur hin. HOLZ-SLOMCZYK beobachtete nach 6-monatiger TAA - Intoxikation bei Ratten Aktivitätsänderungen folgender glykolytischer Enzyme:

Die F-6-PK war kontinuierlich angestiegen, während die GAPDH und LDH unter den Ausgangswert abgefallen waren. Die Untersuchungen von MIDDELER ergaben nach 5-monatiger TAA - Behandlung ebenfalls signifikante Aktivitätsminderungen der GAPDH, PK und F-6-PK, sowie signifikante Aktivitätszunahmen der HK und G-6-PDH. Auch der Seit-zu-Seit-Shunt bei cirrhotischen Ratten im Vergleich zu cirrhotischen Kontrolltieren bewirkte keine wesentlichen Aktivitätsänderungen der Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels. Die Enzyme des Citronensäurezyklus zeigten bei HOLZ-SLOMCZYK folgende Tendenz: Die Aktivität des CE nahm kontinuierlich ab, die T-IDH und MDH zeigten keine Änderungen und die D-IDH stieg nicht signifikant an. HOLZ-SLOMCZYK und MIDDELER beobachteten unabhängig voneinander einen ständigen Abfall der HOADH, welches ein Schlüsselenzym der β -Oxidation darstellt.

4.9.2. Einfluß einer SCT und PL zusätzlich zur TAA - Cirrhose auf die Enzyme des energieliefernden Stoffwechsels

Die Aktivitäten von Enzymen der Glykolyse und Glukoneogenese (F-6-PK, HK, PK, GAPDH, FDP) und des Pentosephosphatzyklus (G-6-PDH), des Citratzyklus

(CE, D-IDH, T-IDH, ME) gemessen in U/g Leber, waren bei SCT, S und K leicht höher, verglichen mit denen von ZELDER et al. ermittelten Werten. Die Veränderungen der Enzymausstattung in der cirrhotischen Rattenleber nach SCT und PL sind denen nach portocavaler Anastomose und nach heterotoper auxilärer Lebertransplantation ähnlich, was auch für die Transaminierung (GOT) und den alpha-Glycerophosphatzyklus (GPox) zutrifft. In den eigenen Untersuchungen bestanden keinerlei Unterschiede in der Höhe der Aktivitäten glykolytischer Enzyme eine-bzw. zwei Wochen nach Pfortaderligatur. Da die Leberzelle unter normalen Bedingungen, d.h. ausreichender O_2 - Zufuhr ihre Energie fast ausschließlich durch die biologische Oxidation gewinnt und die Glykolyserate nur eine untergeordnete Rolle spielt (HOLZ-SLOMCZYK), muß die Tatsache, daß in den vorliegenden Untersuchungen einerseits die Aktivitäten glykolytischer Enzyme erhöht, andererseits aber die der Glukoneogenese und des oxidativen Stoffwechsels erniedrigt waren, der TAA - Intoxikation der Leber und der daraus resultierenden Cirrhose zugesprochen werden (HOLZ-SLOMCZYK). Die Aktivitätsanstiege der Enzyme aus dem Bereich der Glykolyse und Glukoneogenese (F-6-PK, HK, PK, GAPDH, FDP) lassen eine gesteigerte Glykolyserate in der Leberzelle während der TAA - Intoxikation vermuten (HOLZ-SLOMCZYK). Auf welche Weise das TAA den Enzymstoffwechsel der Leberzelle beein-

fließt, ist noch unbekannt. Es lassen sich jedoch mehrere Angriffspunkte vermuten:

1. Wie oben schon erwähnt, wirkt das TAA negativ auf die Proteinsynthese ein und vermindert auf diese Weise eine Enzymneubildung.
2. Die Änderungen von Enzymen der Glykolyse (↑) und des oxidativen Stoffwechsels (↓) sind als adaptiver Prozeß an die verminderte Durchblutung zu deuten.
3. HOLZ-SŁOMCZYK diskutierte als weiteren Angriffspunkt des TAA eine Aktivierung oder Hemmung der Enzyme selbst, in der Weise, daß es Änderungen des Aggregatzustandes der Enzyme und deren Strukturänderungen hervorruft.

Wie oben schon aufgezeigt, waren die Aktivitäten der Enzyme des oxidativen Stoffwechsels (ME, D-IDH, T-IDH, CE, GPox) vermindert. Auch hier lag ein ähnliches Verhalten wie bei der heterotopen auxiliären Lebertransplantation und nach Anlegen einer portocavalen End-zu-Seit-Anastomose vor. HOLZ-SŁOMCZYK, die in ihrer Versuchsreihe unter anderem auch den Einfluß der TAA - Intoxikation auf die Aktivitäten der am oxidativen Stoffwechsel beteiligten Schlüsselenzyme untersuchte, gelangte zu dem gleichen Ergebnis. Sie fand Mitochondrienschädigungen sowohl in der morphologischen als auch biochemischen Studie nach TAA - Intoxikation. Die Aktivitätsminderung der Enzyme, die am oxidativen Stoffwechsel beteiligt sind, kann

Hinweis auf eine Einschränkung der Stoffwechselleistung der Zelle im Citratzyklus und des alpha-Glycerophosphatzyklus sein. Auf grund der Reduktion dieser in den Mitochondrien gelegenen oxidativen Prozesse, ist anzunehmen, daß die morphologischen Veränderungen der Mitochondrien mit einer Minderung ihrer Funktion verbunden sind. Die gegensinnigen Änderungen im Vergleich zu Enzymen, die an der Glykolyse beteiligt sind, weisen auch hier auf eine Adaptation an ein vermindertes O_2 - Angebot hin. In diesem Sinne ist auch die Verminderung der Aktivität der alpha-Glycerophosphatoxidase (GPox), dem geschwindigkeitslimitierenden Enzym des alpha-Glycerophosphatzyklus, welches am H - Ionen - Transport vom Cytoplasma zur Atmungskette durch die Mitochondrienmembran beteiligt ist, zu deuten (BÜCHER). Eine Aktivitätsabnahme der alpha-GPox war bisher nur bei Hypothyreose in Abhängigkeit vom Schilddrüsenhormon bekannt. Bei Hyperthyreose ist die Aktivität der alpha-GPox erhöht, bei Hypothyreose dagegen vermindert. Eine deutliche Aktivitätsabnahme der alpha-GPox beobachteten ZELDER et al. nach Anlegen einer PCA bei gesunden Ratten. Ursache könnte auch hierfür die verminderte Durchblutung (geringer O_2 - Zutritt) nach Pfortaderligatur und Lebercirrhose sein. Signifikant erniedrigt war die Aktivität der NAD^+ - abhängigen IDH, einem Enzym des Citratzyklus, welches des Wasserstoff an die Atmungskette weitergibt und von ADP aktiviert, von ATP gehemmt wird, in Serie II

bei SCT gegenüber S ($p < 0,05$), was ursächlich mit der hochgradigen morphologischen und biochemischen Schädigung der Mitochondrien nach TAA - Intoxikation der Leberzelle korreliert. Die signifikante Aktivitätsabnahme der D-IDH in Serie II bei SCT gegenüber S kann jedoch als Einzelbefund in großer Serie von Meßgrößen nicht so stark bewertet werden, zumal in Serie I keine Änderungen im Vergleich von SCT zu S oder K vorhanden sind.

4.9.3. Einfluß einer TAA - Cirrhose auf mikrosomale Enzyme

HOLZ-SLOMCZYK stellte bei mit TAA behandelten Ratten gegenüber Normaltieren eine deutlich erhöhte Umsatzgeschwindigkeit aller gemessener mikrosomalen Enzyme fest, was mit den morphologischen Beobachtungen von ihr und THOENES et al. übereinstimmt. Sie zeigten, daß sich nach TAA - Intoxikation in der Rattenleber vermehrt glattes endoplasmatisches Retikulum nachweisen läßt. Unverändert verhielten sich dagegen die Aktivitäten der mikrosomalen Enzyme (NADH-abh.Cyt.-C-Reduktase und NADPH-abh.Cyt.-C-Reduktase) bei mit TAA behandelten Ratten nach Anlegen eines Seit-zu-Seit-Shunts, was eventuell durch den geringeren hämodynamischen Effekt der Seit-zu-Seit-Anastomose zu erklären ist (MIDDELER).

Nach HOLZ-SLOMCZYK und THOENES et al. ist die Induktion von mikrosomalen Enzymen als Anpassung an die TAA-Fremdstoffzufuhr zu deuten und erklärt eine Zunahme an

mikrosomalem Protein, das sich teilweise aus diesen Enzymen zusammensetzt.

4.9.4. Einfluß einer SCT und PL auf mikrosomale Enzyme zusätzlich zur TAA - Cirrhose

Auffällig waren in den vorliegenden Untersuchungen die Aktivitätsabfälle der am Fremdstoffwechsel (Arzneimittelstoffwechsel) beteiligten mikrosomalen Enzyme (NADH-abh.Cyt.-C-Reduktase und NADPH-abh.Cyt.-C-Reduktase), zumal in den Versuchen von Zelder et al. an normalen Ratten nach Pfortaderligatur keinerlei Veränderungen gegenüber Kontrolltieren ohne Ligatur der Vena portae gefunden werden konnten. Diese Aktivitätsminderung scheint ebenfalls ursächlich mit der hochgradigen morphologischen und biochemischen Schädigung der Mitochondrien verknüpft zu sein. Der Effekt einer Umsatzsteigerung der mikrosomalen Enzyme bei mit TAA behandelten Ratten, wie HOLZ-SLOMCZYK und THOENES et al. sie beschrieben, war nicht erkennbar.

Signifikant erniedrigt war auch das mikrosomale Protein in Serie I bei SCT gegenüber K ($p < 0,05$), was mit der Verminderung der mikrosomalen Enzyme in gutem Einklang steht und die These von THOENES et al. bestätigt, daß ein direkter Zusammenhang zwischen mikrosomalem Protein und den mikrosomalen Enzymen besteht.

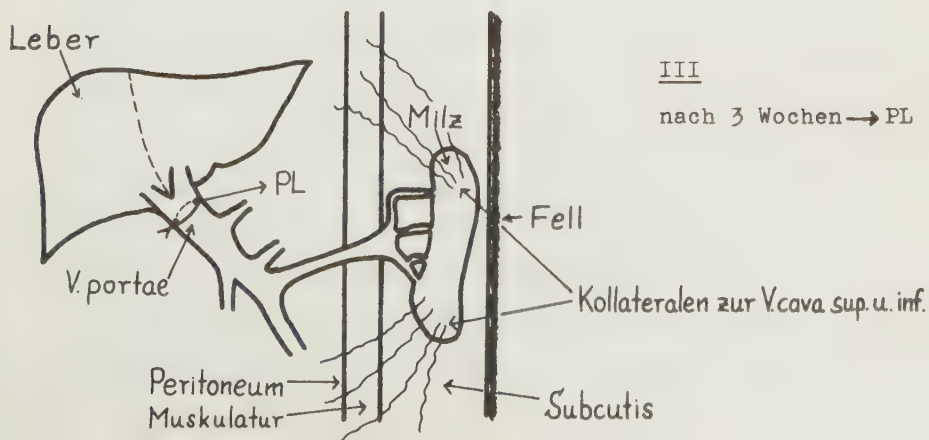
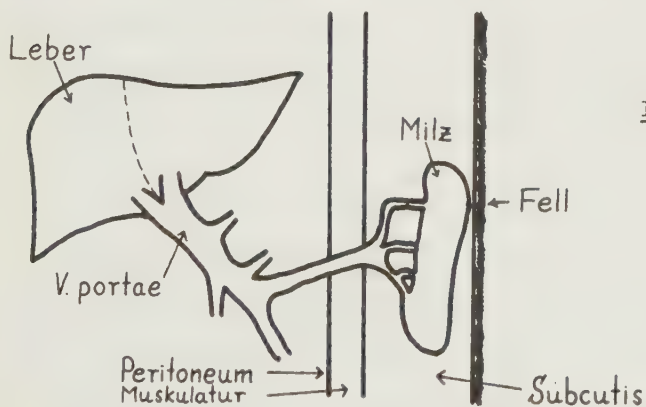
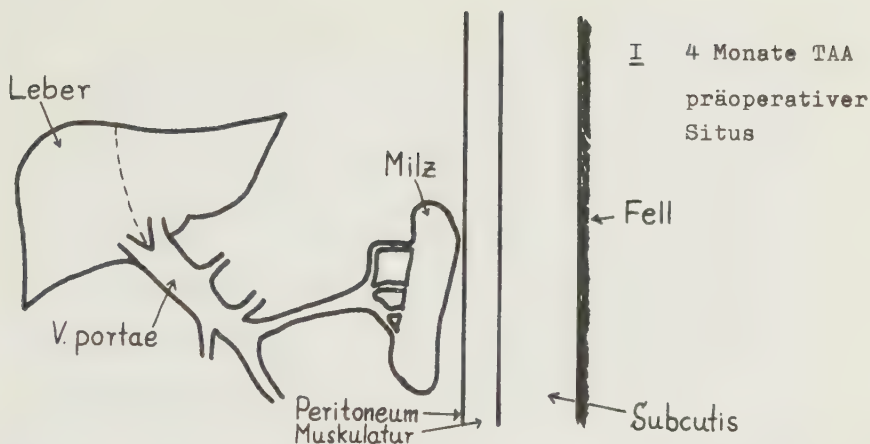
4.9.5. Einfluß einer SCT und PL auf die Arginase zusätzlich zur TAA - Cirrhose

Die Untersuchungen hinsichtlich der Arginase-aktivität, einem Schlüsselenzym im Harnstoff - Synthese - Zyklus, erbrachten eine signifikante Erniedrigung sowohl in Serie I als auch in Serie II bei SCT gegenüber S und K, analog den Versuchsergebnissen an normalen Ratten nach Subcutantransposition der Milz und Pfortaderligatur (ZELDER et al.). Als Beispiel für eine Enzymadaptation können die Untersuchungen von SCHIMKE über den turn-over der Arginase angeführt werden. Der Spiegel der Arginaseaktivität unterliegt diätetischen Einflüssen in enger Korrelation zur täglichen Proteinzufuhr. In den vorliegenden Untersuchungen ist der signifikante Abfall der Arginase bei SCT gegenüber S und K nicht durch verminderte Proteinzufuhr zu erklären, da sämtlichen Tieren (SCT, S, K) gleiche Rationen Futter unter dem Aspekt der Paarfütterung zugeteilt wurden. Da ein allgemeiner Verlust löslicher Enzyme nicht vorlag, bleibt als Erklärung eine Verminderung des Substratangebotes (NH_3) pro Zeiteinheit an das bestehende Leberzellvolumen. Mit dieser Beobachtung ist das Angebot von Aminosäuren oder Ammoniak über die Pfortader als regulierender Faktor für Harnstoffzyklusenzyme wahrscheinlich.

4.9.6. Einfluß einer SCT und PL auf die Alkohol- dehydrogenase zusätzlich zur TAA - Cirrhose

Die Aktivität der am Alkoholabbau beteiligten Alkoholdehydrogenase (ADH) war sowohl in Serie I als auch in Serie II bei allen Tieren (SCT, S, K) mäßig erhöht, was mit der Aktivitätszunahme der Enzyme der Glykolyse in Zusammenhang stehen dürfte. Dieses Verhalten spricht gegen akuten Hunger oder stärkeren Proteinmangel, da in diesen Situationen die ADH stark vermindert ist (BODE et al.). Im vorliegenden Modell scheint der Effekt der Aktivitätszunahme der Enzyme, die an der Glykolyse beteiligt sind, die durch die TAA - Intoxikation hervorgerufene verminderte Proteinsynthese, zu übertreffen.

In den Untersuchungen von ZELDER et al. an normalen Ratten nach SCT und PL, wies die ADH ebenfalls höhere Werte bei SCT im Vergleich zu S und K auf. Unbeeinflusst blieb die ADH dagegen bei normalen Ratten nach portocavaler Anastomose.(ZELDER et al.).



5.0. Zusammenfassung

In Untersuchungen an Ratten mit normaler Leber wurden Aktivitätsänderungen einiger an der Glykolyse und am oxidativen Stoffwechsel beteiligten Enzyme nach Subcutantransposition der Milz und anschließender Pfortaderligatur nachgewiesen. Aufgrund dieser Voruntersuchungen über die Enzymausstattung der normalen Rattenleber, sollte in der vorliegenden Arbeit überprüft werden, ob auch bei Ratten mit einer Thioacetamid induzierten Lebercirrhose Aktivitätsänderungen von Enzymen der Glykolyse und des oxidativen Stoffwechsels bzw. mikrosomaler Enzyme zu beobachten sind.

Als Versuchstiere wurden ausschließlich männliche Ratten vom Stamm SIV 50 (Fa.Ivanovas) mit einem durchschnittlichen Körpergewicht zu Versuchsbeginn von 230 g verwandt. Den Tieren wurde präoperativ über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten eine 3 % ige Thioacetamidlösung als Trinkwasser ad libitum verabreicht. An hand von Kontrollen wurde nach diesem Zeitraum eine Lebercirrhose, gemischt vom klein- bis grobknotigen Typ, diagnostiziert.

An cirrhotischen Ratten (n=12) wurde 21 Tage nach Subcutantransposition der Milz die Pfortader ligiert, nachdem sich eine gute Kollateralisierung hauptsächlich zur Vena cava inferior ausgebildet hatte. Als Vergleichstiere zu den operierten Ratten dienten scheinoperierte Tiere (S)(n=12) und nicht operierte

Kontrolltiere (K)(n=12). Sämtliche Tiere wurden postoperativ unter den Bedingungen der Paarfütterung im Einzelkäfig gehalten. 48 Stunden vor Durchführung der portalen Ligatur bei den Ratten mit subcutan-transponierter Milz, wurde TAA abgesetzt, um eine akute Intoxikation auszuschließen. Von diesem Zeitpunkt an wurde sämtlichen Ratten zusätzlich zum Standardtrockenfutter eine hypercalorische Lösung, bestehend aus Glucose, Aminosäuren und Vitaminen, gegeben, um einen Hungereffekt zu verhindern, der aufgrund der Tatsache, daß die Tiere nach der Pfortaderligatur bedeutend weniger frassen, deutlich geworden wäre. 7 Tage (I SCT/PL) bzw. 14 Tage (II SCT/PL) später wurden je 6 Tiere getötet und in der Leber neben Gesamt-, löslichem- und mikrosomalem Protein die Aktivitäten von 15 " Marker - Enzymen " verschiedener zellulärer Lokalisation (Cytoplasma, Mitochondrien, Mikrosomen) und Stoffwechselwege (Glykolyse, Gluconeogenese, Zitronensäurezyklus, Transaminierung, Harnstoffzyklus) nach Standardmethoden gemessen. Neben histologischen Untersuchungen wurden Körper - und Lebergewichte und die Kollateralisierung durch Autopsie kontrolliert. Die Überlebensrate nach SCT/PL war über den gewählten Zeitraum bis zur Tötung der Tiere in beiden Gruppen (I + II) 100 % .

Das Körpergewicht nahm in Serie I und II nach dem 21. Tag bei SCT im Mittel um ca. 35 g ab, um dann aber in Serie II vom 28. bis zum 35. Tag weniger stark zu fallen. Bei den S - und K - Tieren war nach einer

kurzfristigen Stagnation des Körpergewichtes nach dem 21. Tag, weiterhin ein leichter Gewichtszuwachs erkennbar.

Das Lebergewicht nahm bereits 7 Tage nach Pfortaderligatur bei SCT deutlich ab; war jedoch 14 Tage nach Pfortaderligatur nicht weiter vermindert.

Gesamtprotein und lösliches Protein waren kaum verändert.

Die histologischen Untersuchungen der Biopsien und Autopsien der Lebern sämtlicher Versuchstiere ergaben sowohl prä - als auch postoperativ eine Lebercirrhose, gemischt vom klein - bis grobknotigen Typ.

Die Aktivitäten von Enzymen der Glykolyse, der Gluconeogenese, des Pentosephosphatzyklus, des Citratzyklus, der Transaminierung, des Alkoholabbaus und des alpha-Glycerophosphatzyklus waren bei SCT, S, und K insgesamt leicht erhöht. Die am Fremdstoffwechsel (Arzneimittelabbau) beteiligten mikrosomalen Enzyme zeigten bei I- und bei II-SCT gegenüber S und K keine Unterschiede. Auffällig war eine signifikante Abnahme der Arginase in beiden Gruppen ($p < 0,05$).

Sehr wichtig erscheint die Tatsache, daß die Überlebensrate im vorliegenden Modell 100 % betrug.

Aufgrund dieses Befundes ist dieses Modell für experimentelle Untersuchungen an der ausschließlich arteriell versorgten Rattenleber besonders geeignet im Gegensatz zum End-zu-Seit-Shunt und Seit-zu-Seit-Shunt mit ihren Nebeneffekten wie Kachexie und erhöhte Letalität.

Als Ursache des Körpergewichtsverlustes bei SCT kann

ein Hungereffekt ausgeschlossen werden, da den scheinoperierten Tieren (S) und den nicht operierten Tieren (K) die gleiche Futtermenge (Paarfütterung) zugeteilt wurde, und diese ihr Gewicht hielten oder sogar leicht verbesserten.

Als wesentlicher Faktor für die Abnahme des Lebergewichtes muß die verminderte Durchblutung der Leber nach einer Pfortaderligatur diskutiert werden.

Gesamt - und lösliches Protein waren entweder leicht erniedrigt oder aber unverändert, was mit den Untersuchungen anderer Autoren an der cirrhotischen Rattenleber in gutem Einklang steht.

Die Veränderungen der Enzymausstattung in der cirrhotischen Rattenleber nach SCT und PL sind denen nach portocavaler Anastomose und nach heterotoper auxiliärer Lebertransplantation ähnlich. Die Änderungen von Enzymaktivitäten der Glykolyse ($\uparrow$) und des oxidativen Stoffwechsels ($\downarrow$) sind als adaptiver Prozeß an die durch SCT veränderte Durchblutung zu deuten. Dieses muß bei der cirrhotischen Rattenleber bereits vor der Pfortaderligatur als Erklärung für die insgesamt höheren Werte angenommen werden. Die Untersuchungen hinsichtlich der Aktivität der Arginase (Harnstoffzyklus) erbrachten eine signifikante Erniedrigung analog den Versuchsergebnissen an normalen Ratten nach SCT und PL. Dieser signifikante Abfall der Arginase ist nicht durch eine verminderte Proteinzufuhr (Paarfütterung) zu erklären. Da ein allgemeiner Verlust löslicher Proteine nicht vorlag, bleibt als Erklärung eine Verminderung des Substratangebotes (NH_3) pro Zeiteinheit an das bestehende Leberzellvolumen.

6.0 Literaturverzeichnis

1. ACKERMAN, N.B., W.M. LIEN, N.A. SILVERMAN:

The blood supply of experimental liver metastases. III. The effects of acute ligation of the hepatic artery or portal vein.

Surg., 71, 4, 636 - 641 (1972).

2. BAKALOUDIS, P.:

Die Behandlung der portalen Hypertension durch intrathorakale Verlagerung der Milz (Experimentelle Arbeit).

Archiv der Griech. Gesellsch. für Chirurgie 10 :
841 (1963) (Griech.).

3. BECKER, Th., K. FITZLER, E. FREUND:

Prophylaxe der Oesophagusvarizenblutung mit der portocavalen Anastomose.

Zbl. Chir. 98, 567 - 571 (1973).

4. BENGMARK, S., B. BÖRJESSON, T. OLIN, S. SAKUMA, J. VOSMIK:

Subcutaneous transposition of the spleen - an experimental study in the rat.

Scand. J. Gastroent. 5, Suppl. 2, 175 - 179 (1970).

5. BERCHTOLD, R.:

Über die Kollateralen und die spontanen Anastomosen zwischen Pfortader und Hohlvenen beim Pfortaderhochdruck.

Schweizer Medizin. Wochenschrift 91, 533 - 537
(1961).

6. BERNARD, C.:

Leçons sur les propriétés physiologique et les
alterations pathologique des liquides de l'orga-
nisme, Paris, 1859.

J.B. BAILLIERE et fils 2, 190 - 194, 465.

7. BLUMGART, L.H., K.G. LEACH, M.S.F. Mc LACHLAN, S. SEAGER,
C.J. RYAN:

Portal venous injection in the rat.

GUT 12, 585 - 591 (1971).

8. BODE, J.Ch., Ch. BODE, O. ZELDER, A. MIDDELER:

Einfluß einer portocavalen Anastomose (PCA) auf
die Aktivität cytoplasmatischer, mitochondrialer
und mikrosomaler Enzyme in der normalen und cirr-
hotischen Rattenleber.

Verh. Dtsch. Ges. Innere Med. 1973, 79, 919 - 922
und: Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum
149 - 152 (1974).

9. BODE, J.Ch., H. GOEBELL und E. STÄHLER:

Zur Eliminierung von Trübungsfehlern bei der Ei-
weißbestimmung mit der Biuret-Methode.

Z. Klin. Chem. u. Biochem. 6, 418 (1968).

10. BODE, J.Ch., H. GOEBELL, M. STÄHLER:

Änderung der Alkoholdehydrogenaseaktivität in der
Rattenleber durch Eiweißmangel und Äthanol.

Z. f. Ges. exp. Med. 152, 111 - 124 (1970).

11. BOLLMAN, J.L.:

Experimental studies of portal-systemic collateral
circulation.

Ann. Int. Med. 61, 3, 402 - 410 (1964).

12. BOLOGNESI, G.:

La ligature de la veine porte chez des animaux
avec circulation de Jacobson.

Arch. ital. biol. 46 : 51, 1906 - 7.

13. BONO, R.F., MORENO, A.H., ROUSSELOT, L.M., PANKE, W.F.:

New York City, N.Y.

Studies on Portal Hypertension.

Surgery 48, Nr.1, 119 - 141, July 1960.

14. BOURGEON, R., J.MOUIEL, L.CASTELLANI, H.CATALANO, H.J.

ALEXANDRE, M.GUNTZ:

La transposition thoracique de la rate au cours
de l'hypertension portale. Effects combinés de la
splénectomie de réduction, de l'inclusion intra-
pulmonaire, de la ligature des varices cardio-
tubérositaires.

Ann. Chir. 18 : 919 - 935 (1964).

15. BOYCE, F.F., R.LAMPERT, Mc.FETRIDGE, E.M.:

Occlusion of the portal vein.

J. Lab. u. Clin. Med. 20 : 935, 1935.

16. BROWN, G.W. and P.P.COHEN:

Comparative biochemistry of the urea synthesis.

1. Methods for the quantitative assay of the urea
cycle enzymes in liver.

J. Biol. Chem. 234, 1769 - 1774 (1959).

17. BRUNSCHWIG, A., R.R.BIGELON, S.NICHOLS:

Effective occlusion and excision of portal vein-
experimental study.

Surg. 17, 781 (1945).

18. BUCHER, Th.:

Alpha-Glycerophosphat oxydase. zit. in Hoppe/Seyler/
Thierfelder.

Handb. d. Physiolog. u. Patholog.-Chem. Analyse
VI/A 1964. Springer, Berlin-Heidelberg. pp 836-837.

19. BUCHER, Th.:

Zur Enzymologie der Leberparenchymzelle, in: H.E.
BOCK, L. WANNAGAT "Die akute Hepatitis."

Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 78 - 88 (1971).

20. BUCHER, Th., W. LUH und D. PETTE:

Einfache und zusammengesetzte Tests mit Pyridin-
nukleotiden, in: Hoppe/Seyler/Thierfelder.

Handb. d. Physiolog. u. Patholog.-Chem. Analyse.
Berlin-Heidelberg-New York VI/A 292 (1964).

21. BUTTNER, H.:

Aldehyd - und Alkoholdehydrogenase - Aktivität in
Leber und Niere der Ratte.

Biochem. Zeitschr. 341, 300 - 314 (1965).

22. CAMERON, G.R. and KARUNARATNE, W.A.E.: 1936

zitiert in: The portal circulation in experimental
cirrhosis of the liver von P.M. DANIEL et al.

Journal of Pathology and Bacteriology 64: 53 - 60
(1952) u. J. of. Path. a. Bact. xlii, 1.

23. CASTAIGNE, J. and BENDER, X.:

Sur les causes de mort après ligature brusque de la
veine porte.

Arch. Méd. Expér. 11 : 751, 1899.

24. CHAU, A.Y.S., V.C.GOLDBLOOM, F.N.GURD:
Clostridial infection as a cause of death after
ligation of the hepatic artery.
Arch. Surg. 63, 390 - 402 (1951).
25. CHILD, C.G.:
The liver and portal Hypertension.
1. Aufl. J. B. Lippincott Company, Philadelphia-
London (1964).
26. CHILD, C.G., MILNES, R.F., HOLSWADE, G.R. und GORE, A.L.:
Sudden and complete occlusion of the portal vein
in the *Macaca mulatta* monkey.
Ann. Surg. 132: 475, 1950.
27. DANIEL, P.M., MARJORIE M.L.PRICHARD and P.C.REYNELL:
The portal circulation in experimental cirrhosis
of the liver.
Journal of Pathol. and Bacteriol. 64 , 53 - 60
(1952).
28. DELIN, N. ANDERS:
Balloon occlusion of the portal vein in man.
Acta Chirurgica Scand. 139 : 763 - 764, 1973.
29. DRAPANAS, Th., D.R. BECKER, G.S. ALEANO, W.H. POTTER,
J.D. STEWART:
Some effects of interrupting hepatic blood flow.
Ann. Surg. 142, 2, 831 - 835 (1955).
30. ELMAN, R., W.H. COLE:
Haemorrhage and shock as causes of death follow-
ing acute portal obstructions.
Arch. Surg. 28, 1166 (1934).

31. FOSTER, J., W. STONEY, H. SCOTT:
An experimental study of thoracic transposition
of the spleen, a method for portal decompression.
Surgery 49 : 223 (1961).
32. GILETTE, J.R.:
Metabolism of drugs and other foreign compounds by enzymatic mechanisms.
Progr. Drug Res. 6, 11 (1963).
33. GOEBELL, H. und M.KLINGENBERG:
DPN-spezifische Isocitrat-Dehydrogenase der Mitochondrien. 1. Kinetische Eigenschaften, Vorkommen und Funktion der DPN-spezifischen Isocitrat-Dehydrogenase.
Biochem. Z. 340, 441 - 464 (1964).
34. GRIFFEN, W.O., B.SAVAN, Ch. S. MOONEY:
Reversal of toxicity produced by portocaval shunting.
Current topics in Surg. Res. 2, 103 - 113,
Acad. Press New York (1970).
35. GRUENAGEL, H.H., B. DOMMERS:
Anastomosenbildung zwischen Milz und Bauchwand bei der Ratte nach UV - Bestrahlung.
Zeitschr. Ges. Exp. Med. 139, 506 - 512 (1965).
36. GRUENAGEL, H.H.:
Über die intrathorakale Verlagerung und Anastomosenbildung der Milz beim Hund.
Zeitschr. Ges. Exp. Med. 134, 518 (1961).

37. GRUENAGEL, H.H.:

Experimenteller Beitrag zur Frage parenchym-
atöser splenopulmonaler Anastomosen beim Hund.
Zeitschr. Ges. Exp. Med. 136, 1 (1962).

38. HÄRING, R., J. ECKART, B. STALLKAMP, L.C. TUNG:

Die chirurgische Behandlung des Pfortaderhoch-
druckes.
Med. Welt 23, 1736 - 1739 (1972).

39. HALVORSEN, JAN F. and ANDREAS O. MYKING:

The Porto-Systemic Collateral Pattern in the Rat:
An Angiographic and Anatomical Study after
Partial Occlusion of the Portal Vein.
Europ. Surg. Res. 6 : 183 - 195 (1974).

40. HENZEL, J., J.G. TURCOTTE, C.G. CHILD :

The reponse of normal rats to portocaval shunt.
Arch. Surg. 86, 342 - 348 (1963).

41. HEYDE, v.d. M.N.; C. JERUSALEM, F. HESS, J. LENS:

The effect of acute and permanent ligation of
the portal vein without portocaval shunt in
different species.
Europ. Surg. Res. 4 - 5 , 360 - 361 (1972).

42. HOHORST, H.J., KREUTZ, F.H., Th. BÜCHER:

Über Metabolitgehalte und Metabolitkonzentration-
en in der Leber der Ratte.
Biochem. Z. 18, 332 (1959).

43. HOLMAN, E.:

Implantation of the spleen in the abdominal wall
for portal obstruction.
West. J. Surg. 41, 255 (1933).

44. HOLZ - SLOMCZYK, M.:

Änderung von Enzymaktivitäten in der Rattenleber
bei akuter und chronischer Thioacetamid-Intoxi-
kation. Vergleich quantitativer Enzymaktivitäts-
bestimmungen und histochemischer Befunde.

Dissertation Marburg 1972.

45. HOFFMAN, H., S. FREEDLANDER:

Supradiaphragmatic transposition of the spleen
for portal hypertension.

Arch. Surg. 80 : 452 (1960).

46. JOHNSTONE, F.R.C.:

Acute ligation of the portal - vein.

Surg. 41, 6, 958 - 971 (1957).

47. KATO, R., GILETTE, J.R.:

Effect of starvation on NADPH-dependent enzymes
in liver microsomes of male and female rats.

J. Pharmacol. exper. thev. 150, 279 (1965).

48. KOBYLINSKI, S.:

Segmentale Leberatrophie bei intrahepatischer
Pfortaderthrombose.

Zbl. allg. Path. 114, 418-425 (1971).

49. KOCH, G.:

Chirurgie des Pfortaderhochdruckes.

Zbl. f. Chirurg. 98, 15, 545 - 557 (1973).

50. KORANSKY, W., MARGOUR, S., NOACK, G., R. SCHULTE -
HERMANN:

Über den Einfluß induzierender Substanzen mit
Fremdstoff - Oxydasen und andere Redoxenzyme
der Leber.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmakol. exp.
Path. 263, 281 (1969).

51. KORNBERG, G.A. und B.L. HORECKER:

Bestimmung der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
in: Hoppe/Seyler/Thierfelder, Handb. physiol.
und path. chem. Analyse IV/A, 303 (1964).

52. KREUZER, W., W.G. SCHENK:

Hepatic blood flow in dog cirrhosis following
portocaval transposition.

Surg. Forum 71, 349 - 351 (1971).

53. KREUZER, W., W.D. SCHENK:

Hemodynamics of experimental portocaval trans-
position.

Arch. Surg. 103, 585 - 589 (1971).

54. KREUZER, W., W. G. SCHENK:

Hepatic hemodynamics in canine cirrhosis after
portocaval transposition.

J. Surg. Res. 2, 113 - 119 (1972).

55. KRÖNER, H., P. SCHLAG und W. STAIB:

Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen
Enzymaustritt und Elektrolytverschiebung in der
Leber.

Res. exp. Med. 162, 37 - 48 (1973).

56. LAUTENBACH, B.F. :

On a New Function of the Liver.

M. Times u. Reg. 2 : 387, 1876 - 77.

57. LEGER, L., Ph. DETRIE, P. BAKALLOUDIS:

La transposition thoracique de la rate.

J. Chir. 87 : 5 (1964).

58. LENS, J., F. HESS, P. JAP, Ch. JERUSALEM, M.N. v.d.

HEYDE :

The effect of portal vein ligation with and
without portocaval shunt in the wistar - rat.

Europ. Surg. Res. 4 - 5, 303 (1972).

59. LIEHR, H., M. GRÜN, M.-H. HÖRDER, H. BINDER, A.

PÖSCHMANN :

Portale Hypertension der Ratte durch protra-
hierten Gefäßverschluß.

Z. Ges. exp. Med. 155, 267 - 272 (1971).

60. LIEHR, H., M. GRÜN, H. THIEL, D. BRUNSWIG:

Die portale Hypertension in Experiment und
Klinik.

Fortschr. Med. 91, 29, 1153 - 1158 (1973).

61. LOISANCE, D.Y., P.A. PERONNEAU, M.M. PELLET, J.P.

LENRIOT:

Hepatic circulation after side-to-side porto-
caval shunt in dogs: Velocity pattern and flow
rate changes studied by an ultrasonic veloci-
meter.

Surg. 73, 1, 43 - 52 (1973).

62. MAEHLY, A.C., R.K. BONNICHSEN:

Alkoholdehydrogenase, in: Hoppe/Seyler/Thierfelder, Handb. physiolog. u. patholog. chem. Analyse VI/A, Berlin-Heidelberg-New York, 350 (1964).

63. MA HTA KYU and J.B. CAVANAGH:

Some effects of porto-caval anastomosis in the male rat.

Br. J. Path. (1970) 51, 217 - 227.

64. MALLET-GUY, P., G. DEVIC, M. GANGOLPHE:

Etude expérimentale de l'interruption brusque du courant portal.

Lyon Chir. 45, 929 (1950).

65. MAPPES, G., WEINREICH, J.:

Beitrag zur experimentellen Erzeugung einer portalen Hypertension.

Z. ges. exp. Med. 131, 312 - 322 (1959).

66. MARTINI, G.A.:

Portale Hypertension: Diagnose und Indikation zur Operation.

Langenb. Arch. Klin. Chir. 316, 140 - 148 (1966).

67. MARTINI, G.A.:

Die Behandlung des Leberkomas.

Dtsch. Med. Wschr. 91.Jg. Nr. 5, 4.Feb. 1966.

68. MASLAND, W.S.:

Interrelationship between diet and weight gain in rats with portocaval shunts.

Amer. J. Physiol. 206, 304 - 308 (1964).

69. Mc GILVERY, R.W.:

Fruktose-1,6-di-Phosphatase: in Glowick-Kaplan,
Meth. Enzymol. Bd. II, 543 aus Hoppe/Seyler/
Thierfelder, Handb. physiolog. u. patho-chem.
Analyse, 10.Aufl., VI/B (1966).

70. Mc LACHLAN, M.S.F., L.H. BLUMGART, E.E.ROBERTS:

Splenoportography in the rat.
Brit. J. Radiol. 44, 631 - 635 (1971).

71. Mc MICHAEL, J., F.H. SMIRK:

Effect of experimental portal congestion on
absorption and excretion of water.
J. Path. und Bact. 37, 81 (1933).

72. MIKKELSEN, W.P., H.A. EDMONDSON, R.L. PETERS, A.G.
REDEKER, T.B. REYNOLDS:

Extra- and intrahepatic portal hypertension
without cirrhosis.
Ann. Surg. 162, 602 (1965).

73. MIDDELER, H.E.:

Zur Frage adaptiver Aktivitätsänderungen von
Enzymen verschiedener Stoffwechselbereiche in
der cirrhotischen Rattenleber durch Anlegen
einer porto-cavalen Anastomose.
Dissertation, Marburg 1975.

74. MILNES, R.F., C.G. CHILD:

Acute occlusion by ligature of portal vein in
macacus rhesus monkey.
Proc. Soc. Exper. Biol. u. Med. 70, 323 (1949).

75. MOSSELMAN and LIENAU:

Sur la cause de la mort après la ligation de
la veine porte.

Ann. de méd. vét. 34 : 467, 1885.

76. NEGELEIN, E.:

Pyruvat-Kinase in: Hoppe/Seyler/Thierfelder,
Handb. physiolog. u. patho-chem. Analyse VI/A,
Berlin-Heidelberg-New York, 322 (1964).

77. NETTER:

Des poisons chimiques qui apparaissent dans les
matières organiques en Voie de décomposition et
des maladies qu'ils peuvent provoques.

Arch. Gén. de Méd. 2, 447, 1884.

78. NEUHOF, H.:

Experimental ligation of portal vein; its appli-
cation to treatment of suppurative pylephle-
bitis.

Surg. Gyn. and Obstet. 16, 481 (1913).

79. NYLANDER, P.E., M. TURUNEN:

Transposition of the spleen into the thoracic
cavity in cases of portal hypertension.

Ann. of. Surg. 142, 954 - 956 (1955).

80. ORE:

Influence de l'obliteration de la veine porte
sur la sécrétion de la bile et sur la fonction
glycogénique du foie.

Compt. rend. Acad. Sc. 43, 463 (1856).

zit. in: JOHNSTONE, F. " Acute ligation of the
portal vein."

81. OZAWA, K., O.KITAMURA, Y.YAMAOKA, T. MIZUKAHI, T.
KAMANO, H. TAKEDA, H. TAKASAN, J. HONJO:
Role of portal blood on the enhancement of liver
mitochondrial metabolism.
Amer. J. of Surg. 124, 16 - 20 (1972).
82. REMILLARD, F., P. CONEN, G. WALKER:
Splenopulmonary anastomosis in experimental
portal hypertension in dogs and monkeys.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 42 : 709 (1961).
83. RINGLER, R.L., T.P.SINGER:
"GPox" . L-alpha-Glycerophosphat-Oxydase in:
Hoppe/Seyler/Thierfelder, Handb. physiolog. u.
patholog. chem. Analyse VI/A, Berlin-Heidel-
berg-New York, 836 - 838 (1964).
84. ROUSSELOT, L.M.:
The role of congestion (Portalhypertension) in
so called Banti's syndrome.
J. Amer. med. Ass. 107, 1788 (1963).
zit. in: H.W. SCHREIBER.
85. RUTTER, W.J.:
Malic-enzyme in: Hoppe/Seyler/Thierfelder,
Handb. physiolog. u. patholog. chem. Analyse
VI/A, Berlin-Heidelberg-New York, 377 - 387
(1964).
86. SCHALM, L., H.R. BAX, B.J. MANSENS:
Atrophy of the liver after occlusion of the bile
ducts or portal vein and compensatory hypertro-
phy of the occluded portion and its clinical
importance. Gastroent. 31, 131-155 (1956).

87. SCHIFF, M.:

Sur une nouvelle fonction du foie et des effets
de la ligature de la veine porte.

Arch. Sc. Physiques et Naturelles de Genève 58,
293 (1877).

88. SCHIMKE, R.T.:

Adaptive characteristics of urea cycle enzymes
in the rat.

J. Biol. Chem. 237, 459 - 468 (1962).

89. SCHIMKE, R.T.:

The importance of both synthesis and degradation
in the control of arginase levels in rat liver.

J. Biolog. Chem. 239, 11, 3808 - 3817 (1964).

90. SCHNEIDER, G., G. BLUMENSTEIN:

Der koronario - suprarenale Shunt.

Zbl. Chir. 97 (1972) 1761 - 1764.

91. SCHREIBER, H.W.:

Zur Pathophysiologie und Chirurgie des Pfort-
aderhochdruckes.

Langenb. Arch. Klin. Chir. 300, 187-270 (1962).

92. SEIRO, V., M. TURUNEN and L. AUTIO:

Observations on the Ligation of the Portal
Vein in Dog.

Acta Chir. Scand. 125 : 81 - 90 (1963).

93. SLEIM, M.W., G.T. CORI, C.F. CORI:

Hexokinase, in: Hoppe/Seyler/Thierfelder, Handb.
physiolog. u. patho.-chem. Analyse, VI/A, 318
(1964).

94. SOLOWIEFF, A.:

Veränderungen in der Leber unter dem Einfluß
künstlicher Verstopfung der Pfortader.

Arch. path. Anat. 62, 195 (1874).

95. TALMA, S.:

Chirurgische Eröffnung neuer Seitenbahnen für
das Blut der Vena portae.

Berl. Klin. Wschr. 35, 833 (1898).

96. TAPPEINER, H.:

Über den Zustand des Blutstromes nach Unter-
bindung der Pfortader.

Arb. Physiol. Anst. Leipzig 7, 11 (1873).

97. THOENES, W., P. BANNASCH:

Elektronen- und lichtmikroskopische Unter-
suchungen am Cytoplasma der Leberzellen nach
akuter und chronischer Thioacetamid-Vergiftung.
Virchow's Arch. Path. Anat. 335, 556-583 (1962).

98. TURCOTTE, J.G., R.M. ONEAL, G.D. ZUIDEMA, C.G. CHILD:

The effect of Splenic Transposition on Portal
Circulation.

Journ. of Surg. Res. 1, 299- 306 (1961).

99. TURUNEN, M.:

Supradiaphragmatic transposition of the spleen
for portal hypertension.

Surgery 52 : 685 - 689 (1962).

100. TURUNEN, M., L. AUTIO:

Experimentelle und klinische Beobachtungen zur
Verlagerung der Milz in die Brusthöhle bei
Pfortaderstauung.

Zbl. Chir. 26 : 1515 - 1519 (1967).

101. TURUNEN, M., M. PASILA, M. SULAMAA:

Supradiaphragmatic transposition of the spleen
for portal hypertension: a clinical study.

Ann. Surg. 157 : 127 - 133 (1963).

102. UNGEHEUER, E.:

Zur Behandlung und Pathologie des Pfortader-
hochdruckes.

Acta hepato-splen. 7, 300 (1960).

103. VASANELLI, P., E. CHIESARA:

Microsomal Drug-Metabolizing Enzymes Activity
and Induction in the Rat Liver after Porto-
caval Shunt.

Arch. Int. Pharmacodyn. 196, 158 - 161 (1972).

104. VOSMIK, J., S. BENGMARK, T. OLIN:

Podkožni transpozice sleziny.

Rozhl. Chir. 50, 4, 212 - 214 (1971).

105. WALKER, G., P. FIELD, P. CONEN:

Establishment of parenchymatous spleno-pulmo-
nary venous-anastomosis.

Nature 184 : 703 (1959).

106. WEICHSELBAUM, T.E.:

Accurate and rapide method for determination
of proteins in small amounts of blood serum
and plasma.

Amer. J. Clin. Pathol. Tech. 10, 40 - 49 (1946).

107. WIELAND, O.:

Coenzym A-Enzyme.

in: Hoppe/Seyler/Thierfelder, Handb. physiolog.
u. patholog. chem. Analyse, VI/B, 84 (1966).

108. ZELDER, O., C.G. SCHMITT:

Portocavaler Shunt bei der Ratte, Methodik und
Ergebnisse.

Z. Gastroent. 12, 193 - 200 (1974).

109. ZELDER, O., Ch. BODE, C.G. SCHMITT, H. HEINZE, K.HUPE:

Einfluß einer portocavalen Anastomose auf die
Aktivität cytoplasmatischer, mitochondrialer
und mikrosomaler Enzyme in der Rattenleber.

Res. Exp. Med. 157, 208 - 210 (1972).

110. ZELDER, O.:

Zur Chirurgie im Bereich des Pfortadersystems
und zur heterot open auxiliären Lebertransplan-
tation.

Habilitationsschrift, Marburg 1974.

111. ZELDER, O., R. DORN, H.K. BURKLEIN, Chr. BODE, J.CH.

BODE, C.R. JERUSALEM:

Enzymausstattung und morphologisches Bild der
normalen und cirrhotischen Rattenleber nach
Pfortaderligatur und Subcutantransposition der
Milz. Langenb.Arch.Chir.Suppl.Chir.Forum 1975.

Im Text verwendete Abkürzungen :

Ac-CoA	= Acetyl-Coenzym A
ADH	= Alkoholdehydrogenase
ADP	= Adenosin-Diphosphat
ALD	= Aldolase
ATP	= Adenosin-Triphosphat
CE	= Condensing Enzyme
CoA	= Coenzym A
DAP	= Dihydroxyacetonphosphat
DMNA	= Dimethylnitrosamin
EDTA	= Äthylen-diamin-tetraessigsäure
FDP	= Fructose-1,6-di-Phosphat
FDPase	= Fructose-1,6-di-Phosphatase
F-6-P	= Fructose-6-Phosphat
F-6-PK	= Fructose-6-Phosphat-Kinase
G-6-PDH	= Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
GAPDH	= Glycerin-3-Phosphat-Dehydrogenase
GDH	= Glycerin-1-Phosphat-Dehydrogenase
GLDH	= Glutamat-Dehydrogenase
β -Glu	= β -Glucuronidase
GOT	= Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPox	= Glycerin-1-Phosphat-Oxydase
GSH	= reduziertes Glutathion
HK	= Hexokinase
HOADH	= β -Hydroxy-Acyl-Dehydrogenase
D-IDH	= Isocitrat-Dehydrogenase, NAD-abhängig
T-IDH	= Isocitrat-Dehydrogenase, NADP-abhängig
I K	= Tötung nach 7 Tagen ohne Operation(Kontrolle)
II K	= Tötung nach 14 Tagen ohne Operation(Kontr.)
KG	= Körpergewicht
α -KG	= α -Ketoglutarat
LDH	= Lactat-Dehydrogenase
MDH	= Malat-Dehydrogenase
ME	= Malic-enzyme

NAD	= Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid
NADP	= Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid- Phosphat
PCA	= Portocavale Anastomose
PEP	= Phosphoenolpyruvat
PGK	= Phosphoglycerat-Kinase
PK	= Pyruvatkinase
PL	= Pfortaderligatur
3-PGS	= 3-Phosphoglycerat
I S	= Tötung 7 Tage nach Scheinoperation
II S	= Tötung 14 Tage nach Scheinoperation
I SCT	= Tötung 7 Tage nach Pfortaderligatur und Subcutanverlagerung der Milz
II SCT	= Tötung 14 Tage nach Pfortaderligatur und Subcutanverlagerung der Milz
TAA	= Thioacetamid
TCA	= Trichloressigsäure
TIM	= Triosephosphat-Isomerase
TRAP	= Triäthanolaminhydrochlorid-Puffer
TRIS	= Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer

Lebenslauf

Am 27. 8. 1948 wurde ich als zweiter Sohn des Exportkaufmanns Hans Rolf Bürklein und seiner Frau Lydia, geborene Bär, in Bad Homburg v.d.H. geboren. Kurz vor meiner Einschulung siedelten meine Eltern 1952 nach Rüdesheim/Rhein über. Dort besuchte ich zunächst von 1955 bis 1959 die Grundschule und anschließend von 1959 bis 1968 die Rheingauschule - Gymnasium in Geisenheim/Rhein, die ich 1968 mit dem Abitur abschloß. Von 1968 bis 1970 leistete ich meinen 18 - monatigen Wehrdienst bei der Bundeswehr ab, um im Jahre 1970 mit dem Studium der Geologie an der Universität Marburg zu beginnen. Zwischenzeitlich bewarb ich mich über die ZRS in Dortmund um einen Studienplatz in Zahnmedizin, der mir dann 1971 zugeteilt wurde. Das zehensemestrige Studium der Zahnheilkunde habe ich im August 1976 mit dem Staatsexamen abgeschlossen. Seit September 1976 bin ich als Assistent in einer Privatpraxis in Marburg beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten

in Marburg : Ahrens, Amon, Aurich, Balzer, Bernhardt,
Bode, Castenholz, Dehnike, Dimroth,
Haberich, Hennis, Hensel, Hering, Heubel,
Heuser, Janke, Karlson, Koecke, Koransky,
Lauer, Lehmann, Niemeyer, Petry, Pfütz,
Portig, Richter, Rohen, Rupec, Schienbein,
Schiff, Schmidt, Schmitz-Moormann,
Schneider, Schnell, Seidel, Thoenes,
Walcher.

Danksagung

Herrn Priv. Doz. Dr. Oskar Zelder darf ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit, für die vielen Anregungen und für die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen und der Ausarbeitung der Dissertation danken. Herrn Prof. Dr. Christian Bode, seiner Frau Dr. rer. nat. Christiane Bode und ihren medizinisch-technischen Assistentinnen danke ich besonders für die Unterweisung in der Technik der Enzymmessung. Mein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Christoph Jerusalem in Nijmegen, der die Rattenlebern histologisch untersucht hat.

